COLLABORATORI EFFETTIVI
DELLA
SEZIONE MEDICA

Volume XLII (1935)

Amantea dott. Fausto, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 535.
Arnone dott. Giuseppe, Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pag. 441.
Barbera dott. Giuseppe, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 555.
Battistini dott. Gaspare, assistente nella Clinica medica della R. Università di Parma. Pagina 480.
Becchini prof. Gastone, primario radiologo negli Ospedali Riuniti di Salerno. Pag. 89.
Belleli dott. Davide, allievo interno nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 214, 325.
Borruso dott. Gaetano, lib. doc., 1a Clinica medica dell'Università di Vienna. Pag. 637.
Bufano dott. Michele, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 1, 542.
Cardinale dott. Giuseppe, assistente nella Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pag. 441.
Casini dott. Armenio, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 725.
Chini dott. Virgilio, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagine 389, 565.
Colbi dott. Silvio, Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 425.
Daddi dott. Giuseppe, lib. doc., aiuto nella Clinica delle Malattie dell'apparato respiratorio della R. Università di Roma. Pag. 670, 700.
D'Alessandro dott. Raffaele, maggiore medico, direttore del Laboratorio di medicina legale militare nella Scuola di applicazione di sanità militare, Firenze. Pag. 612.
Dessy dott. Giuseppe, assistente nella Clinica medica della R. Università di Perugia. Pagina 299.
Di Porto dott. Arrigo, assistente negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 674.
Fabris dott. Augusto, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 239, 575, 670.
Ferrannini dott. Alfredo, Clinica medica della R. Università di Bari. Pag. 285, 366.
Giannelli dott. Augusto, lib. doc., direttore dell'Ospedale Provinciale di S. Maria della Pietà, Roma. Pag. 302.
Goldstein dott. Hyman J., Camden, N. Y. (Stati Uniti d'A.). Pag. 501.
Gosio dott. Renato, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa della R. Università di Roma. Pag. 656.
Graziosi dott. Gino, dell'Istituto d'Igiene della R. Università e comprimario nell'Istituto Pizzardi, Bologna. Pag. 590.
Gualdi dott. Augusto, aiuto nell'Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa della R. Università di Roma. Pag. 24, 136.
Guccione dott. Filippo, lib. doc., aiuto nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 168.
Gurrieri dott. S. E., Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pag. 153.
Karadimova dott.ssa Nadejda, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 629.
Landogna Cassone dott. Francesco, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Genova. Pag. 78.
Lazzaro dott. Giuseppe, aiuto nell'Istituto di Semeiotica medica della R. Università di Roma. Pag. 379.
Liberti dott. Raffaello, aiuto medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 319, 488.
Luisada dott. Aldo, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Napoli. Pag. 134.
Maestri dott. Ottaviano, assistente vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 330.
Magrassi dott. Flaviano, interno nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 565.
Malacrea dott. Bruno, medico interno nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 325.
Marcolongo dott. Fernando, aiuto vol. nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 330.
Mariconda dott. Paolo, lib. doc., Istituto di Anatomia patologica negli Ospedali di Roma. Pagina 37.
Mariotti dott. Dino, assistente nell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Firenze. Pag. 712.
Marotta dott. Gaetano, assistente nell'Istituto di Semeiotica della R. Università di Roma. Pagina 379.
Melli dott. Guido, lib. doc., aiuto nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 449, 509, 629.
Milella dott. Alberto, assistente nella Clinica medica della R. Università di Bari. Pag. 220.
Monacelli prof. Mario, direttore della Clinica dermosifilopatica della R. Università di Messina. Pag. 604.
Mussafia dott. Adriana, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 685.
Paterni prof. Ludovico, primario medico negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 245.
Peroni dott. Achille, lib. doc., assistente nella Clinica otoiatrica della R. Università di Milano. Pag. 42.
Pietrantoni prof. Luigi, direttore del Reparto otoiatrico nell'Ospedale Civile di Brescia. Pagina 42.
Pittiani dott. Giovanni, aiuto Divisione medica Ospedale Civile di Brescia. Pag. 42.
Pozzi dott. Arnaldo, lib. doc., assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 197.
Puddu dott. Vittorio, Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 129.
Rabboni dott. Giuseppe, assistente nella Clinica delle Malattie nervose e mentali della R. Università di Palermo. Pag. 153.
Riccioni dott. Bindo, incaricato di Fisiologia dell'esercizio fisico nella R. Accademia Fascista di Educazione Fisica, Roma. Pag. 604.
Serra dott. Vittorio, lib. doc., aiuto vol. nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 425.
Stefanutti dott. Pietro, Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 65, 261.
Torrioli dott. Mario, lib. doc., assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 129, 214.
Trestini dott. Sante, assistente nell'Ospedale Civile Baratto, Schio. Pag. 550.
Tripodi dott. Mario, aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 111.
Zorzoli dott. Peppino, assistente vol. nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Pavia. Pag. 405.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1935 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO „

Volume XLII (1935)

LAVORI ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE.

Anno XLII Roma, 1° Gennaio 1935 - XIII Num. 1

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretta dal Prof. Sen. N. PENDE

Sindrome epilettiforme da ectasia aneurismatica delle carotidi interne nel tratto parasellare, complicata da diabete pancreatico.

(Contributo clinico ed anatomopatclogico).

Prof. MICHELE BUFANO, aiuto della Clinica.

Ritengo utile render noto il seguente caso, corredato dal reparto autoptico: si tratta di un individuo affetto da un sindrome epilettiforme alquanto sui generis, senza manifestazioni di tumore endocranico, deceduto in seguito ad una crisi più grave del consueto; il tutto complicato da un diabete pancreatico di grave entità. Il reperto d'autopsia più importante consiste in una modica dilatazione aneurismatica simmetrica delle due carotidi interne, nella porzione che decorre ai lati della sella turcica; dilatazione non causata da fatti di endoarterite o di sclerosi vasale, ma da fatti degenerativi della tunica media di origine dubbia.

Lo studio di questo caso ci induce ad interessanti considerazioni su molti punti ancora oscuri della etiologia e della patogenesi della sindrome epilettica; sulle influenze che possono avere su di essa le turbe del circolo cerebrale; sull'importanza etiologica delle alterazioni del tratto sellare-ipofisario-diencefalico; sull'importanza del diabete pancreatico e di sindromi metaboliche affini sull'etiologia della sindrome epilettica; sull'influenza che questa può avere sul decorso di un comune diabete pancreatico; sulla speciale patologia del tratto parasellare delle carotidi interne.

Individuo di 53 anni, commerciante.

Nulla di notevole nel gentilizio. Nulla di notevole pure nell'anamnesi remota. Afferma di essere nato da parto eutocico, di avere avuto allattamento materno. Afferma di non essersi mai contagiato di lue. Ha sposato una donna sana, da cui però non ha avuto figliuoli, e che non ha mai avuto aborti. Afferma di essere sempre stato in buona salute, attivissimo nelle sue occupazioni, di essere sempre stato forte sessualmente. La moglie afferma che è stato sempre normale nella sfera affettiva e volitiva. Non ha mai sofferto di crisi convulsive o epilettiformi; nè ci sono nella sua famiglia precedenti di convulsioni o di epilessia.

La malattia attuale è cominciata 5 anni fa circa con la solita sintomatologia di un diabete dapprima leggero, poi rapidamente aggravantesi in un mese fino ad una grave chetosi, a detta del malato. Lieve ipostenia, perdita di quasi tutti i denti, lieve indebolimento della potenza virile. Ricoverato in un ospedale per la grave chetosi, fu curato con insulina e dieta. Dopo una ventina di giorni fu dimesso migliorato.

Intanto il paziente fin d'allora ha cominciato ad avvertire crisi transitorie di capogiri, con senso di svenimento più o meno grave; con obnubilamento del sensorio. Si rimetteva dopo qualche minuto. Queste crisi non erano frequenti, comparivano in qualsiasi ora del giorno indipendentemente dai pasti e indipendentemente dalle iniezioni di insulina; interrogato, il malato afferma che non è stato mai, da quando si è ammalato di diabete, completamente aglicosurico; il tasso di glicosio nelle urine si è sempre mantenuto fra 10 e 30 gr. ‰.

È stato così tre anni con questa sintomatologia. Un anno e mezzo prima dell'ingresso in clinica, ha perduto rapidamente la potenza virile, il diabete si è ancora più aggravato e gli attacchi si sono fatti più gravi e più frequenti. Indipendentemente dai pasti e dalle iniezioni di insulina, il paziente cominciava improvvisamente a perdere la coscienza pronunziando parole sconnesse e balbettando; a poco a poco cadeva in coma facendosi in volto molto pallido. Il pallore durava a lungo. Contemporaneamente movimenti rotatori della testa e del tronco, movimenti di flessione e di estensione degli arti nè tetanici nè clonici, ma incoordinati e non simultanei. Il paziente non è mai caduto a terra, non si è morso mai la lingua, non ha mai emesso grida. Non ha avuto qualsiasi specie di aura. I movimenti duravano più o meno a lungo: 1/2 ora, 1 ora, 2 ore; poi subentrava una abbondantissima sudorazione generale e l'infermo continuava per altre 5-6 ore il suo coma profondo immobile. Svegliatosi dal coma riacquistava piena la sua coscienza e piene le sue funzioni nervose. Ha sempre affermato di non aver avuto il minimo barlume di coscienza durante l'attacco, e di non ricordar nulla.

Inoltre i parenti del paziente temendo che queste crisi fossero dovute ad eccesso di insulina ed a ipoglicemia consecutiva, hanno sempre somministrato al paziente, fin dai primi prodromi, soluzioni di zucchero. L'efficacia di questa somministrazione non è stata ma sicura e convincente, per l'incostanza del decorso e della durata degli attacchi. Mai vomiti, sia a digiuno, sia postprandiali; mai cefalea; mai diplopia; subbiettivamente vista normale; alvo tendente alla stitichezza.

In questi ultimi tempi, facendosi gli attacchi più frequenti e più minacciosi, e il diabete aggravandosi, il paziente ha chiesto ricovero in clinica dove è stato accolto il 25 aprile 1934.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione longilinea stenica. In condizioni di nutrizione non eccessivamente scadenti.

Nulla nei riguardi della cute ed annessi e del sottocutaneo. Mucose normalmente irrorate, attestanti normale sanguificazione. Non si palpano ghiandole alle varie stazioni linfatiche. Nulla di anormale all'apparato respiratorio.

All'apparato circolatorio si nota polso pieno, molle, raro (55-60 al m'). Pressione arteriosa 90/35. Cuore nei limiti. Nulla all'ascoltazione.

Per quanto riguarda l'apparato digerente, v'è da notare lingua arrossata, screpolata, umida. Appetito e digestione normali; alvo tendente alla stitichezza.

L'addome è normale all'aspetto e trattabile in tutti i suoi quadranti. Il fegato è nei limiti ed è normale per forma e grandezza, come pure nelle funzioni. La milza non si palpa. Nulla di anormale all'apparato uropoietico. L'urina è priva di albume ed il sedimento è indifferente.

Assolutamente nulla di anormale al sistema nervoso: solo riflessi patellari ed achillei alquanto indeboliti, come si ha nei diabetici. Mancanza assoluta dei riflessi di Babinski ed Oppenheim. Sensibilità e motilità del tutto normali. Solo resta, dopo aver eseguito un esame scrupolosissimo, il sospetto di una lievissima emiparesi destra. Ma il reperto è assolutamente dubbio.

L'esame della vista dà i seguenti risultati:

O. S. visus 10/10; al perimetro la visibilità per il movimento si arresta al lato nasale a 30°; al lato temporale a 60°; in alto a 30°; in basso a 55°. Visibilità per i colori ristretta in proporzione. Esame del fondo: macula normale; esiste notevole e spiccata pulsazione venosa; la papilla è alquanto pallida dal lato temporale.

O D. visus 6/10; al perimetro la visibilità per il movimento ha gli stessi limiti dell'altro occhio. La visibilità per i colori è ristretta in proporzione. Anche qui la macula è normale; notevole e spiccata pulsazione venosa: papilla più pallida dal lato temporale ed un poco più sfumata. Rarefazione del pigmento retinico.

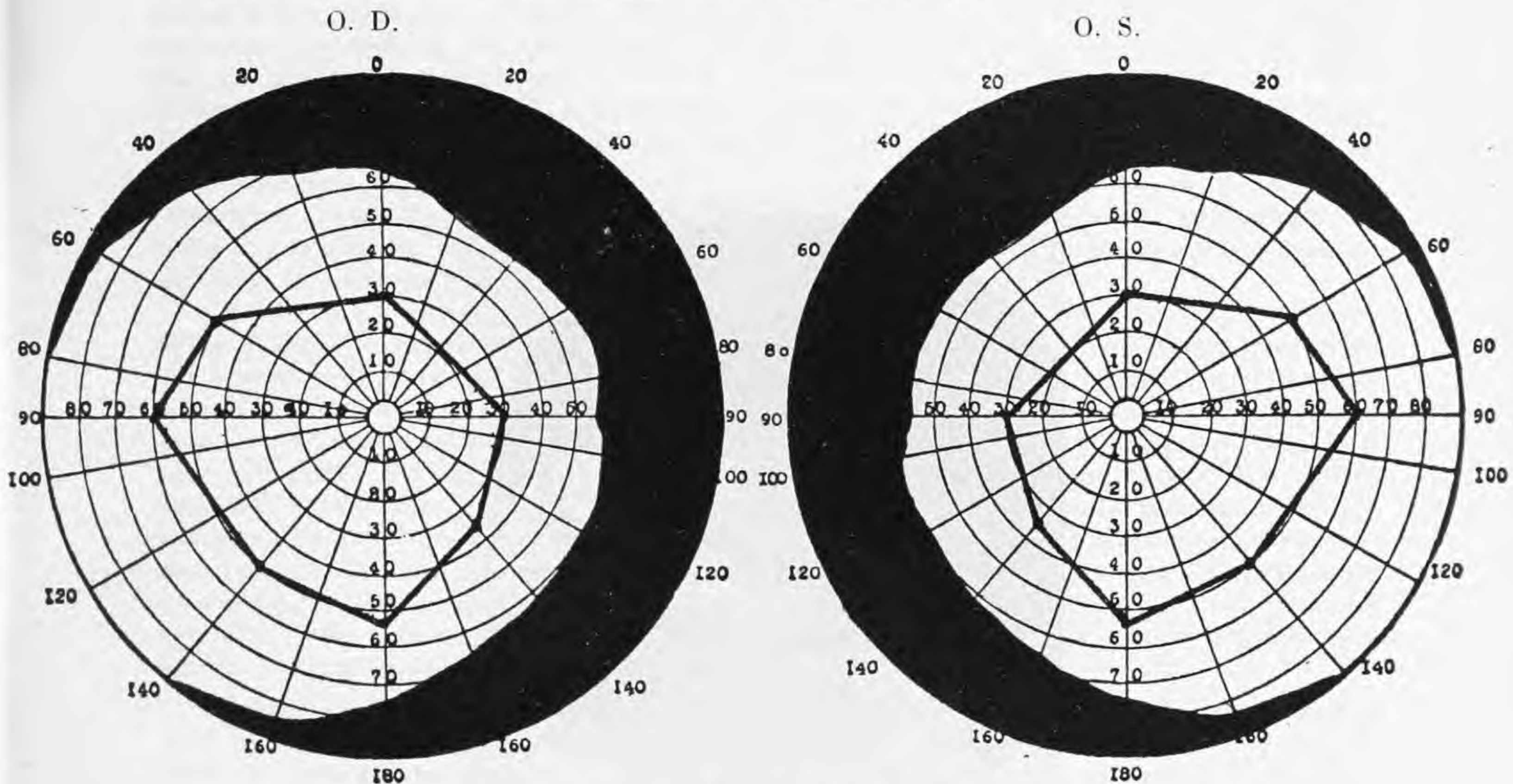



FIG. 1. — Campo visivo; la linea indica il limite di visibilità per il movimento.

La percussione del cranio è indolente ovunque.

La sella turcica (vedi fig. 2) è alquanto ingrandita; non deformata; si nota soltanto che il *dorsum sellae* è appena ribattuto indietro ed alquanto decalcificato, per cui l'ingresso sellare è beante Null'altro alla radiografia del cranio.

L'individuo ha una forma di diabete pancreatico di forte gravità: la tolleranza per i carboidrati è negativa, poichè senza insulina e senza carboidrati nella dieta, elimina molto glicosio con moltissmo acetone e acido diacetico.

Dopo un digiuno assoluto di oltre 12 ore, l'iniezione sottocutanea di 30 u. cl. di insulina fa cadere la glicemia da 0,600 % circa fino a 0,300 % circa dopo 2 ore. Durante tutta la prova l'ammalato non ha avuto il minimo disturbo, nè alcun segno della sindrome accessionale riferita nell'anamnesi.

Si somministra una dieta di 120 gr. di carboidrati al giorno, con verdure, uova, formaggio e grassi in quantità da completare il fabbisogno calorico giornaliero aggirantesi intorno alle 2500 calorie, con 120 u. cl. di insulina in tre dosi. A poco a poco l'ammalato diventa aglicosurico ed anacetonurico

Ma il miglioramento del diabete è stato turbato dall'insorgere degli attacchi, perfettamente come quelli riferiti nell'anamnesi. Il paziente durante il coma lo si vede pallido, sempre in abbondante sudorazione, con scialorea, con movimenti incoordinati del capo, del tronco, degli arti, con perdita di urine, mai di feci, con respiro fortemente russante, ma senza i caratteri del respiro di Kussmaul, senza i riflessi di Babinski e di Oppenheim, con assoluta insensibilità ai più forti stimoli dolorifici, con i globi oculari a pressione normale, con pupille midriatriche, ma torpidamente reagenti alla luce. La puntura lombare dà esito al liquor con lieve ipertensione, ma completamente normale, e negativo a tutte le reazioni patologiche. La estrazione di una congrua quantità di liquor non ha buona efficacia sul decorso degli attacchi. Polso più raro, alquanto più

teso (100-110 massima) e più pieno. Contemporaneamente elevazioni termiche irregolari sui 38°-39°. La somministrazione, per via subcutanea, di soluzione glicosata non ha alcuna influenza sul decorso degli attacchi, in quanto non portano una pronta scomparsa del coma e il ritorno alle condizioni normali. Inefficaci sono così pure le iniezioni di adrenalina. Spessissimo è stato riscontrato che gli attacchi insorti in pieno compenso del diabete (anacetonuria, glicosuria assente o in traccie), sono stati seguiti da comparsa di forti acetonurie e di forti glicosurie. Il diabete dopo gli attacchi ha sempre mostrato un transitorio peggioramento, facilmente eliminabile con la cura insulinico-dietetica.

Aumentando di frequenza fino ad essere giornalieri e facendosi gli accessi più prolungati, siamo stati indotti a prendere provvedimenti. Inefficaci del tutto i bromuri a forti dosi e il luminal; anzi questi medicamenti, antiepilettici per eccellenza, si sono rivelati nel caso in questione come peggioranti. Inefficace una terapia digitalica per fare aumentare la pressione arteriosa, che difatti è aumentata a 130/70, senza eccessivi rallentamenti della frequenza del polso che non è scesa mai al disotto di 60° al m'.

Fig. 2. — Sella turcica all'ingresso.

Sospettando un tumore dell'ipofisi solo dalle lievi alterazioni del *dorsum sellae*, riscontrate radiograficamente, malgrado la negatività di tutti gli altri segni; sospettando trattarsi così di una « epilessia ipofisaria » complicante un diabete pancreatico, abbiamo tentato di irradiare la regione sellare a dosi deprimenti, come se il paziente fosse un acromegalico.

Immediatamente dopo il primo ciclo di irradiazioni, gli attacchi sono stati nettamente troncati e il diabete è migliorato in modo che mentre prima i 120 gr. di carboidrati giornalieri erano metabolizzati con l'aiuto di 120 u. cl. di insulina, la stessa quantità di carboidrati è stata metabolizzata con sole 60 u. cl. Ma questo miglioramento è stato transitorio, poichè, dopo una settimana circa, s'è dovuto di nuovo aumentare l'insulina a 100 u. cl. e gli attacchi sono ricominciati, ma blandi. Di più una notte il malato, con glicosuria in traccie, ha improvvisamente eliminato circa 7 litri di urina; nel mattino la diuresi s'è rifatta normale.

Dopo un paio di settimane dalla fine del primo ciclo di irradiazioni, il malato ha avuto transitoriamente un periodo breve di netta diplopia. Questo fatto sembrò ci confermasse la diagnosi di neoplasma sellare, e ci spinse pertanto ad iniziare un secondo ciclo di irradiazioni. Ma dopo la prima applicazione il malato in seguito ad uno dei soliti attacchi è entrato in coma. Questo è durato 7 giorni ed il paziente è morto senza riprendere coscienza. Nel primo giorno di coma era acetonurico e lievemente glicosurico; fu curato con ipodermoclisi glicosate e insulina, e, perdurando sempre il coma, l'acetonuria scomparve completamente, ricomparendo a tratti ma in misura lievissima negli ultimi giorni; la glicosuria si mantenne sempre in traccie. La pressione si mantenne sui

130/70, il polso sui 70" al m', ritmico, pieno. Una puntura lombare dette esito ad abbondante liquor (60 cc.) con forte pressione, completamente normale. Ripetuto negli ultimi giorni l'esame del fondo dell'occhio, fu confermato il primo reperto, con una più accentuata pulsazione venosa in ambedue gli occhi. Con caffeina a forti dosi, con stricnina, con adrenalina, con pituitrina non fu possibile svegliare l'ammalato.

Reperto autoptico. — È stato possibile ottenere dalla famiglia solo l'apertura del cranio e l'esame dei soli organi encefalici.

All'apertura della dura madre è fuoriuscito abbondante liquor. Essa si scolla facilmente dal tavolato osseo. Meno facilmente si scolla dagli emisferi cerebrali a cui in un punto è aderente per una chiazza di leptomeningite adesiva. La chiazza occupa l'angolo latero-mediale del lobo frontale di destra in corrispondenza del terzo posteriore della circonvoluzione frontale superiore.

Tutta la superficie del cervello è fortemente iperemica; le vene sono fortemente iniettate; non così sembrano iniettati i seni venosi della falce. Si asporta il cervello, con le solite cautele: esso si dimostra sia alle sue formazioni basali, sia ai vari tagli nella sua compagine apparentemente normale. Solo è rilevabile una spiccata sottigliezza di tutto il suo sistema arteriale; che, d'altra parte, è assolutamente privo di lesioni endoarteritiche ed ateromasiche.

La base del cranio mostra subito una netta alterazione della sella turcica. Il *dorsum sellae* è spostato leggermente indietro, ma deviato in rapporto all'asse antero posteriore del cranio; esso è posto obliquamente da destra a sinistra e dall'indietro in avanti. Si asporta il *tegmentum sellae*. Si asporta l'ipofisi che è di forma normale ma alquanto ingrandita. Il fondo della sella appare deformato: ha la forma di un triangolo isoscele a base anteriore. Ma lateralmente si vedono due corpi chiari, grandi come due grosse olive (all'incirca 2 × 1 × 1 cm.) che la stringono in mezzo. Sono le pareti asottigliate e molto dilatate delle due carotidi interne; che incise sono, come sempre, vuote di sangue. Le pareti non mostrano il minimo segno di endoarterite o di ateroma. Ma i diametri delle due carotidi all'uscita della dura meninge in corrispondenza dei processi clinoidei anteriori, sono alquanto più piccoli del normale; ciò che si accorda con la predetta piccolezza di tutto il sistema arteriale del cervello.

Esame istologico dei pezzi prelevati. — Sono stati prelevati per l'esame istologico tutta la ipofisi, un pezzo della base del cervello corrispondente al tuber cinereum, il pezzo del giro frontale superiore dov'era la chiazza di leptomeningite adesiva, le saccocce aneurismatiche, e un pezzo delle carotidi interne a valle delle dilatazioni.

Ipofisi. — *Ematossilina-eosina.* — Spicca subito al primo colpo d'occhio la grande ricchezza di cellule eosinofile nella porzione anteriore È anche notevole la congestione generalizzata: i vasi sono molto dilatati e pieni di emazie; sono dilatati anche i capillari fra un gruppo cellulare e l'altro. La colloide è scarsa: in una sezione saggitale di tutta la glandola se ne vedono solo da 12 a 13 piccoli blocchi.

Lo stato delle cellule è normale; mancano assolutamente fatti degenerativi.

Nella porzione posteriore si nota solo una certa povertà di cellule a paragone della ipofisi normale.

Van Gieson. Il connettivo di tutta l'ipofisi è completamente normale: manca presenza anormale di connettivo fibroso in tutte le singole porzioni della glandola.

Arteria: parete aneurismatica.

Ematossilina-eosina. In qualche punto notevolissima diminuzione dello spessore della parete; la tunica che essenzialmente vi contribuisce è la muscolare, che, nei punti più sottili, mostra notevole diminuzione dei nuclei.

In qualche punto si trovano dei fatti di degenerazione cellulare notevoli: qua e là nuclei non più rettilinei ma più corti degli altri, più tozzi, aggrovigliati o ad ansa, o a spirale, o a bastoncino corto. Intorno a questi nuclei il propotoplasma è diverso da quello degli elementi normali: è più tinto in rosa, non omogeneo, ma come spezzato a zolle con la linea di frattura normale all'asse della cellula.

Mancano assolutamente fatti infiammatori, sia nell'intima, sia nella media, sia nell'avventizia. Mancano accumuli di elementi di infiltrazione di qualsiasi specie. Oltre ai fatti degenerativi già descritti, mancano assolutamente altri fatti di degenerazione nei tre strati.

Van Gieson. Si conferma l'estremo assottigliamento della media in alcuni punti. In qualche punto il connettivo dell'avventizia manda delle travate che invadono, tagliandolo, lo strato muscolare. Qua e là nello strato muscolare si vedono piccoli accumuli di connettivo, specie nello strato sottointestinale e sottoavventiziale.

Normale il connettivo dell'avventizia; scarsezza di connettivo collageno nell'intima tranne in qualche raro punto.

Unna-Tänzer-Livini. Non esistono alterazioni di un certo rilievo nel sistema delle fibre elastiche, anche nei punti più assottigliati dell'arteria. Esse sono generalmente spesse e ben sviluppate nell'intima; scarse nell'avventizia; nella media sono scarsissime e rappresentate solo da esilissime singole fibrille.

Fränckel. Si conferma il reperto relativo al comportamento delle fibre connettivali e di quelle elastiche nei preparati al van Gieson e Unna-Tänzer-Livini. Si conferma il forte assottigliamento della parete in qualche punto, a carico della muscolare. Si conferma la presenza di accumuli di connettivo collageno nella media, specie negli strati sottoavventiziali e sottointimali.

Arterie carotidi a valle dell'aneurisma.

Ematossilina-eosina. Si conferma il reperto precedente di particolari punti con spiccati fatti degenerativi delle fibrocellule della muscolare. Mancano però i punti di notevole assottigliamento: l'anello arterioso è normalmente ed uniformemente spesso. Mancano fatti flogistici ed accumuli di elementi di infiltrazione. Normali la media e l'avventizia.

Van Gieson. Si conferma il reperto precedente. Normale comportamento del connettivo collageno nell'avventizia; presenza di rari accumuli di connettivo nella muscolare, specie a carico dello strato sottoavventiziale e sottointimale; scarsissima presenza di connettivo qua e là nell'intima.

Unna-Tänzer-Livini. Normali gli spessi strati delle fibre elastiche nell'intima. Rare fibre elastiche nell'avventizia. Rare e singole fibrille elastiche nello strato muscolare.

Circonvoluzione frontale superiore, al livello della placca di leptomeningite adesiva; pavimento del terzo ventricolo e formazioni paraventricolari (1).

Nissl-Lugaro. Nei tratti di corteccia sfuggiti alla decorticazione artificiale, si osservano lacinie piali più o meno spesse che aderiscono alla *lamina zonalis* e vi penetrano con i vasi sanguigni. Malgrado l'ispessimento della leptomeninge, non si notano tuttavia fatti infiltrativi nè circoscritti nè diffusi che possano far pensare ad uno stato infiammatorio sia acuto che cronico.

Non si nota alcuna alterazione nella disposizione delle cellule nervose sia nelle zone paraventricolari, sia nella corteccia; in cui non sembra alterata la stratificazione. Solo eccezionalmente si riscontrano piccole lacune nel tessuto dovute alla scomparsa di qualche gruppo cellulare. Le lacune sono specialmente indovate nella *lamina multiformis* della corteccia. Gli elementi cellulari isolatamente considerati, non si presentano colorati uniformemente: vi sono cellule col citoplasma molto colorato ed il nucleo quasi incolore, e cellule col nucleo quasi in picnosi completa. Non sono rare le cellule che presentano vicino al nucleo ammassi di granuli grassosi.

Colorazione al rosso scarlatto secondo Daddi-Herxheimer. I granuli di grasso sono colorati in rosso aranciato brillante. Si trovano sempre negli elementi cellulari ed anche nei fibroblasti delle pareti vasali: ciò che starebbe a testimoniare il loro parziale riassorbimento.

Nilblau. I granuli grassosi assumono il colore azzurro. Si tratta quindi di acidi grassi in prevalenza; ciò che denota un processo degenerativo recente in via di evoluzione.

Van Gieson e Weigert per le fibre elastiche. I vasi sanguigni si presentano d'aspetto completamente normale, nè distesi nè dilatati. Normalissima la parete delle arteriole; sebbene qualche nucleo di fibra muscolare si presenti retratto e ipercolorato. Solo raramente si osservano i grovigli vasali di Cerletti.

Alcuni piccoli vasi piali, addentrantisi nella corteccia, presentano la degenerazione ialina.

Bielschowsky. In certi tratti della *lamina multiformis* si notano fatti di proliferazione a carico della nevroglia con ipertrofia del corpo cellulare e dei prolungamenti; in alcuni punti v'è la tendenza alla formazione di nidi nevroglici. Vi è il sospetto che in qualche punto ci sia la tendenza alla formazione di piccole cicatrici nevrogliche.

Alcuni accenni alla cosidetta « clasmatodendrosis autolytica », riscontrabile a carico di certi elementi, sono da interpretarsi come fatti agonici dovuti a cause tossiche. I prolungamenti dendritici sono tortuosi e staccati in parecchi punti.

---

(1) Nello studio istologico dei pezzi di cervello sono stato efficacemente aiutato e guidato dai colleghi della Clinica Neuropsichiatrica di Genova, che qui sentitamente ringrazio.

Dubranski-Vizioli. Nulla di speciale a carico della microglia. Di essa, solo in alcuni punti della corteccia immediatamente sotto la pia, si notano piccolissimi accumuli perivasali.

* * *

Si tratta di una sindrome epilettica, in cui all'esame autoptico è stata trovata dilatazione aneurismatica a carico di ambedue le carotidi interne nel tratto parasellare. Ora una prima questione affiora alla mente: la sindrome epilettica è in questo caso dipendente dalle dette dilatazioni?

Per risolvere questo quesito bisogna prendere in esame tutta la questione degli aneurismi intracranici, e vedere con quale frequenza essi sono accompagnati da sindromi epilettiformi; e vedere anche quale influenza etiologica hanno le alterazioni tumorali (nel significato generico di *quod tumet*) del tratto sellare-ipofisario sulla genesi delle sindromi epilettiformi.

Gli aneurismi delle arterie intracraniche sono, senza dubbio, delle rarità. La ragione essenziale forse di questa rarità è che nella gran parte dei casi decorrono senza sintomi, e sono semplici reperti di autopsia. Altra causa della loro rarità è che la diagnosi di aneurisma intracranico (a parte le forme di aneurisma artero-venoso cavernoso, che dà l'esoftalmo pulsante di facilissima diagnosi) è in vita quasi impossibile. Beadle, di 555 casi di aneurismi intracerebrali da lui raccolti, solo 7 ne diagnosticò in vita con indagini radiologiche. Ma c'è poco da illudersi sulla possibilità di fare la diagnosi di aneurismi cerebrali con l'indagine radiografica; solo quando gli aneurismi, come può capitare, si ossificano o si calcificano, la diagnosi può essere facile, a condizione di differenziar bene le ombre di calcificazioni aneurismatiche da quelle di calcificazioni di altra natura. Le ombre di calcificazioni aneurismatiche hanno in genere forma anulare o arcuata; alle volte gli anelli d'ombra sono concentrici: quest'ultimo particolare, quando è presente, può realmente servire da elemento diagnostico importantissimo. Un caso interessante e ben studiato di aneurisma della carotide interna di sinistra è quello di Albl. V'era amaurosi completa sinistra senza particolare alterazione del fondo oculare; e radiograficamente segni di ipertensione endocranica, sella slargata verso il clivus; il clivus alquanto usurato dalla parte della sella. La sella con l'ingresso moderatamente slargato. In vita fu posta la diagnosi di tumore intrasellare. Sopravvisse ad un primo ictus; ma in seguito ad un secondo ictus, l'ammalato morì, e l'autopsia fece constatare un aneurisma della dimensione quasi uguale ai nostri, rotto. Lo spessore della parete aneurismatica era di 1-1/2 mm.

Nello studio radiologico per la diagnosi degli aneurismi del tratto parasellare della carotide interna bisogna cercare di mettere in rilievo ombre circolari, concentriche, o arcuate, che si proiettino nel cavo della sella. Ciò si deduce dall'interessante radiografia pubblicata da Torrigiani e Castaldi, presa iniettando con sostanza opaca le arterie cerebrali, e che riproduciamo (fig. 3).

Dall'estrema difficoltà di diagnosi dell'aneurisma intracranico dipende anche, per conseguenza, la rarità dell'osservazione casuistica.

In genere i veri e propri aneurismi intracranici sono extracerebrali: la ragione di ciò è che ammalano di aneurisma solo le grosse arterie della base dell'encefalo e quelle che risalgono alla periferia della sua convessità (Lebert e Von Hoffmann).

I punti delle arterie prediletti dagli aneurismi sono quelli di ramificazione, sia perchè in essi possono stabilirsi condizioni congenite *minoris resistentiae*, sia perchè in quei punti esistono condizioni di traumi continui fa-

vorevoli per l'impianto di processi di sclerosi. Secondo Hey le arterie più colpite sono la carotide interna, l'arteria della fossa di Silvio, l'arteria basilare; secondo altri è anche frequentemente colpita l'arteria cerebrale media; secondo Busse è anche frequentemente colpita la comunicante anteriore.

È anche importante il fatto che spessissimo, come nel caso presente, gli aneurismi sono simmetrici bilaterali. Ciò indica che o ci sono momenti congeniti di debolezza della parete arteriale in determinati punti, ovvero condizioni predisponenti che colpiscono gli stessi punti delle due arterie. Un caso bellissimo da questo punto di vista è stato osservato ora è circa 30 anni dal Pende al tavolo anatomico su un cadavere, la cui storia clinica non fu potuta purtroppo ritrovare. La figura si trova riportata nell'*Endocrinologia* in tutte le successive edizioni; essa mostra l'immagine identica a quella che si vide nel mio caso dopo l'esportazione del cervello. Non presi l'immagine foto-

FIG. 3. — Da Torrigiani a Castaldi. Radiografia del cranio con le carotidi iniettate con sostanza opaca. Essa dimostra come eventuali ombre di aneurismi del tratto parasellare delle carotidi debbono essere ricercate nel cavo della sella.

grafica, perchè trovate le dilatazioni aneurismatiche, le abbiamo subito incise ed abbiamo asportato i pezzi per l'esame istologico. L'unica differenza tra il caso osservato da Pende ed il mio è che le dilatazioni aneurismatiche nel primo erano state precedute da fatti di arteriosclerosi, ed avevano causato alterazioni di forma dell'ipofisi (Dialti, citato da Castaldi e Torrigiani, ha spesso osservato nei vecchi che le carotidi parasellari, divenute spesse e serpiginose, possono scavare nell'ipofisi delle vere e proprie faccette); nel secondo caso i fatti ateromasici mancano completamente e l'ipofisi è completamente normale di forma.

In quanto alla sintomatologia abbiamo già detto che in genere, fino a che l'aneurisma è intatto, essa è molto povera. Schmidt suddivide gli aneurismi intracranici in tre gruppi a seconda del quadro e del decorso clinico. Un primo gruppo comprende gli aneurismi che sono svelati solo all'autopsia per morti in seguito ad altre malattie. Però, indagando *a posteriori* nei ricordi dei parenti, si riesce spesso a scoprire che in vita vi erano cefalee più o meno violente, più a meno localizzate, sensazioni di vertigine, altri sintomi vaghi, inspiegabili con altre cause. Un secondo gruppo, in cui improv-

visamente senza il minimo pregresso sintoma evidente, si ha un ictus mortale; all'autopsia si riscontra un aneurisma rotto. Un terzo gruppo in cui si hanno diversi ictus non mortali fin quando si ha quello che porta a morte il malato. In tali casi prima della morte si hanno sindromi nervose dovute a focolai di distruzione cerebrale.

La povertà della sintomatologia locale è dovuta, secondo Schmidt, essenzialmente a questo fatto: che l'aneurisma cresce lentissimamente, e pertanto dà tempo alle masse cerebrali circostanti di modificarsi e di adattarsi alla tumefazione che cresce. Ciò apparirà tanto vero se si considera il caso interessantissimo pubblicato dal Camauër: un uomo, con sindrome di Fröhlich a poco a poco tramutantesi in sindrome di Simmonds, che presenta neu-

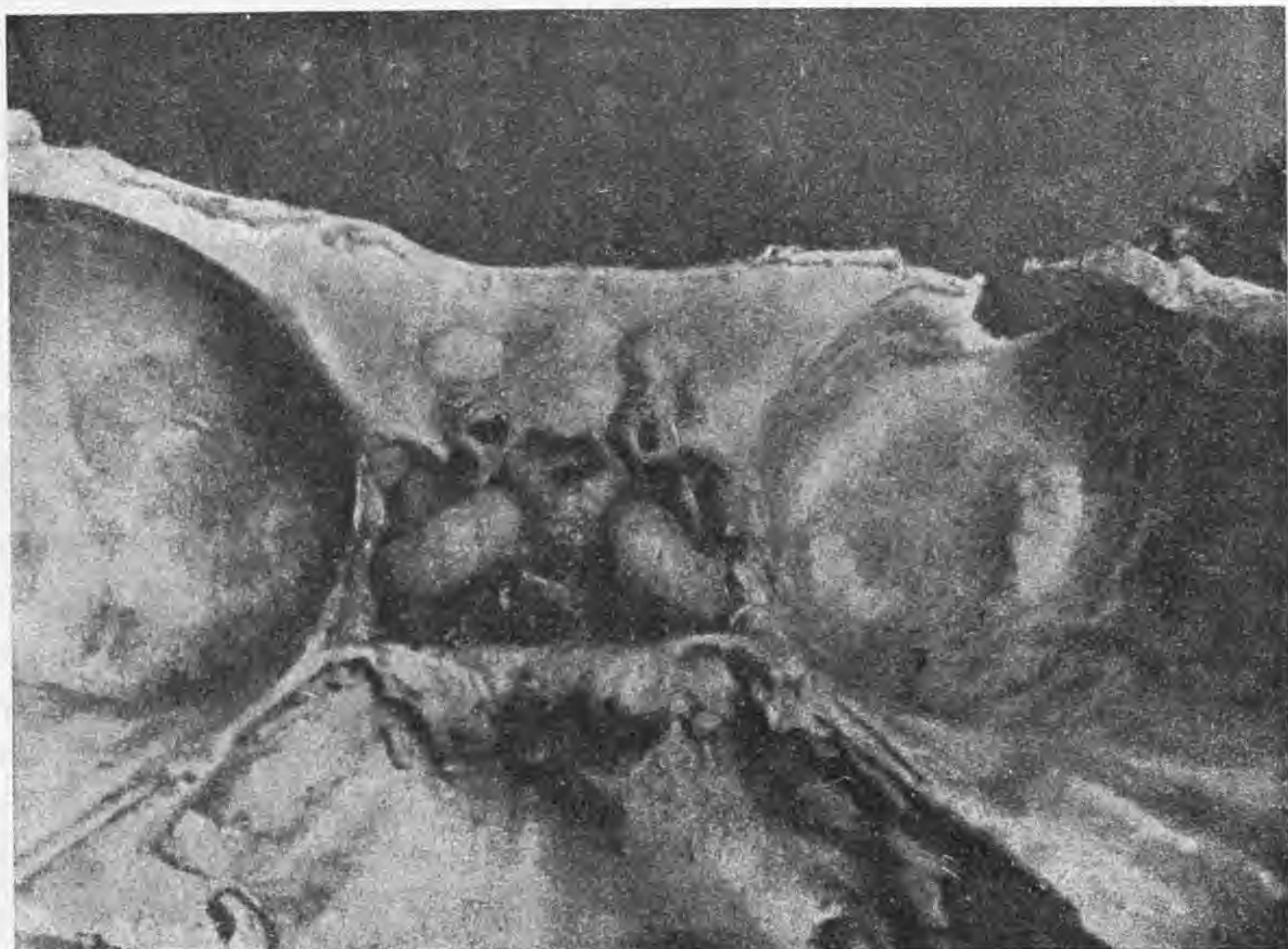



Fig. 4. — Da Pende. Dilatazioni ateromasiche delle carotidi interne, alternanti la sella turcica e l'ipofisi.

rologicamente solo una paralisi del velo palatino, immobilità della pupilla sinistra alla luce, assenza assoluta di altri fatti piramidali anche dopo un primo ictus. Morto dopo un secondo ictus, l'autopsia rivelò un aneurisma subpenducolare, adagiato sul clivus in vicinanza della sella turcica, che distruggeva in parte compromettendo il trofisma e la funzione dell'ipofisi, onde la sindrome di Fröhlich prima e di Simmonds poi; e che aveva scavato nel peduncolo cerebrale di sinistra una nicchia. Tale lesione aveva dato clinicamente solo appena la paralisi del velo pendolo e la paralisi della pupilla alla luce; eppure doveva comprimere le vie piramidali medie del pes pedunculi, che vanno, secondo l'opinione dei più, agli arti anteriori ed ai metameri attigui.

Così una vera e propria costante ipertensione endocranica da aneurisma in genere non si ha: quindi nella gran parte dei casi manca la papilla da stasi. Tanto che Borchardt afferma che: « la mancanza di una papilla da stasi in una sindrome endocranica che dura da molto tempo ha molta importanza per la diagnosi di un aneurisma endocranico ».

Altri sintomi incostanti osservati negli aneurismi intracranici sono il vomito, come quello che si ha nei tumori cerebrali, accessi di vertigine, indebolimento della memoria, crisi di semplice perdita della coscienza, che durano pochi minuti; soffi intracranici obbiettivi o subbiettivi; aumenti di temperatura, specie quando gli aneurismi comprimono le regioni basali dell'encefalo.

In quanto alla questione che ci interessa, cioè alla presenza di sindromi epilettiformi negli aneurismi endocranici, dalla bibliografia risulta che esse sono abbastanza frequenti. Si tratta di attacchi che simulano quelli isteroidi o quelli istero-epilettoidi, talvolta con rigidità nucale, con spasmo dei muscoli delle estremità, con trisma. Talvolta si tratta invece di veri e propri attacchi di epilessia jacksoniana.

Dai casi raccolti dallo Schmidt riporto brevemente i seguenti, poichè in essi era presente la sindrome epilettica nelle sue varie forme:

Caso di Borchardt (1909): uomo di 32 anni. Nulla prima. Improvvisamente rottura dell'aneurisma, a cui han fatto seguito subito dopo crisi di epilessia jacksoniana, e status epilepticus fino alla morte.

Caso di Versé (1911): donna di 30 anni. Tra gli altri sintomi, accessi convulsivi con spiccate alterazioni della coscienza, con diplopia, durante un'ora in media. Aneurisma serpentino e sacciforme dell'arteria cerebrale posteriore di sinistra.

Caso di Reinhardt (1912): donna di 30 anni. Immediatamente dopo la rottura dell'aneurisma dell'arteria comunicante posteriore e di un altro aneurisma della fossa di Silvio di destra, caduta in coma improvviso. Dopo ritorno della coscienza, convulsioni e rigidità nucale con violenta cefalea, stato crepuscolare della coscienza, irrequietezza motoria, temporanea diplopia, amnesia, vomito. La diagnosi clinica fu di epilessia. Gli attacchi si ripetettero 5 volte in 33 giorni.

Caso di Löwenhardt (1919): uomo di 24 anni. Caduta improvvisa a terra, con paralisi flaccida delle gambe e delle braccia, della testa; afasia motoria. Aneurisma perforato dall'arteria della fossa di Silvio a sinistra.

Come si vede, nella non ricca casuistica di aneurismi endocranici e, tanto più, nei casi rarissimi in cui esiste una sintomatologia, non sono infrequenti le sindromi epilettiche. Sorge quindi legittima l'idea che nel nostro caso la sindrome epilettica mostrata dal paziente sia stata determinata dagli aneurismi simmetrici delle due carotidi nel tratto parasellare. E questo sospetto viene vieppiù avvalorato da tre considerazioni:

1) che le due dilatazioni aneurismatiche, per la loro situazione, hanno potuto stimolare con le pulsazioni ritmiche il pavimento del terzo ventricolo e le parti circostanti (sostanza perforata anteriore, estremità anteriore del giro dell'ippocampo);

2) che potevano turbare gravemente con l'ostruzione del seno cavernoso la circolazione endocranica, determinandovi stasi;

3) che, attesa la spiccata ipoplasia, constatata anatomicamente, di tutto il sistema arterioso dell'encefalo, le dilatazioni aneurismatiche hanno potuto rendere più insufficiente l'irrorazione dell'encefalo con sangue arterioso.

La possibilità che la sindrome epilettica sia stata scatenata dalle influenze meccaniche delle saccocce aneurismatiche sul pavimento del terzo ventricolo è avvalorata dalle moderne concezioni sull'importanza del diencefalo per la genesi dell'epilessia. In Italia chi più si è occupato di questo interessantissimo argomento è stato il Salmon. Questo A. ha ammesso che il centro epilettogeno è situato nel pavimento del terzo ventricolo, ed ha accuratamente esposto tutte le considerazioni d'ordine sperimentale e clinico che avvalorano la sua concezione. Egli afferma che in parte la sintomatologia dell'attacco

epilettico può essere l'espressione di una distensione dei ventricoli cerebrali. I fenomeni corticali (perdita della coscienza, fatti psichici ed allucinatori, che accompagnano o sostituiscono le crisi, i movimenti clonici o tetanici) possono ritenersi causati da stimolazione della corteccia per compressione di essa nell'interno della massa cerebrale contro la superficie interna del cranio. Invece i movimenti coreiformi ed atetosici e l'ipertonia muscolare che si osserva negli epilettici, la presenza eventuale della papilla da stasi, la frequente poliuria e il sonno profondo che si hanno dopo l'attacco, sono tutti sintomi che possono essere attribuiti alla dilatazione acuta del terzo ventricolo. Dilatazione che può essere imputata di provocare le alterazioni che si riscontrano negli epilettici a carico dell'ipofisi e della sella turcica. Infatti frequentissima è negli epilettici l'ipertensione del liquor: tanto vero che talvolta la puntura lombare o la trapanazione del cranio può troncare gli attacchi. Sono frequentissime poi sindromi epilettiformi nei tumori dei plessi corioidei, che danno spessissimo ipersecrezione del liquor, quindi aumenti più o meno parossistici della pressione endocranica. Ed è possibile che tumefazioni e neoplasie nel tratto sellare-ipofisario scatenino attacchi epilettiformi stimolando i plessi corioidei ad improvvisa iperproduzione di liquor e quindi a distensione acuta del terzo ventricolo. Ma il Salmon stesso fa osservare che non sempre si riscontra l'ipertensione endocranica negli epilettici, e non sempre l'ipertensione endocranica fa comparire sindromi epilettiche.

Altro fatto che depone per l'esistenza di un importante centro epilettogeno nel pavimento del terzo ventricolo è la presenza di sindromi epilettiche nelle alterazioni, neoplastiche o non, dell'ipofisi. Marchand ha trovato frequentemente l'associazione dell'acromegalia con sindromi epilettiche; accompagnanti talvolta l'esordio dell'endocrinopatia, talvolta comparenti molto più tardi. Ha anche notato che l'intensità della sindrome epilettica in questi malati va di pari passo con l'accrescimento del tumore ipofisario. Anche negli infantilismi ipofisari e nelle sindromi di Fröhlich, che hanno talvolta sindromi epilettiche, dipendono dai neoplasmi destruenti dell'ipofisi. Frankl Hochwart ha notato la presenza di fatti epilettici in 1/6 dei suoi casi di neoplasmi ipofisari. Secondo Marchand l'influenza epilettogena dei tumori ipofisari è quindi di natura meccanica.

Di questo parere non sono Cushing, Clark, Altenbürger, secondo cui l'ipofunzione ipofisaria predispone all'epilessia perchè determinerebbe nel supposto centro epilettogeno del terzo ventricolo una ipereccitabilità. E così pure Reys e Marin, avendo visto che nei loro adiposo-genitali le crisi epilettiche si avevano senza evidenti alterazioni della sella turcica e senza sintomi di tumore cerebrale. Ma al lavoro di questi AA. non si può non osservare che le affermazioni sono desunte dal solo esame radiografico, prezioso ma a volte fallace, e non dall'esame autoptico. Ed anche dello stesso parere è Dreyfus, malgrado che questo A. abbia visto in uno dei suoi tre adiposo-genitali epilettici un tumore soprasellare all'autopsia, e negli altri due nette alterazioni radiografiche della sella turcica denotanti non alterazioni funzionali dell'ipofisi ma la presenza di un tumore esplicante di certo influenze meccaniche.

Bisogna convenire che sono scarsi e di dubbia interpretazione i fatti che dimostrerebbero come la diminuzione o l'aumento della funzionalità dell'ipofisi portino di per sè alle sindromi epilettiche. È più probabile che l'influenza epilettogena sia solamente di natura meccanica. Coloro che hanno affermato l'influenza della discrinia ipofisaria (Reys e Marin) si sono fondati su reperti clinici e radiografici e non su reperti autoptici. E poi basterebbe a

negarla la considerazione che le sindromi epilettiche si manifestano sia in ipopituitarici (adiposo-genitali) sia in iperpituitarici (acromegalici).

Nel nostro caso è da escludere nella maniera più netta qualsiasi influenza ipofisaria. La glandola era di volume solo un po' aumentato ma di forma normale; relativamente più sviluppata la parte anteriore. Istologicamente il quadro era pure normale, se si eccettua la notevole congestione di tutte le parti della glandola, e la particolare ricchezza di cellule eosinofile nella porzione anteriore e la povertà di cellule nella porzione posteriore. Nè è da ammetterla per il miglioramento notato in seguito all'irradiazione a dosi depressive dell'ipofisi; poichè il miglioramento fu del tutto transitorio, come transitorî sono stati i segni clinici di veramente depressa funzione ipofisaria (imponente poliuria in una notte, miglioramento notevole della tolleranza per i carboidrati). Dopo la prima irradiazione della ripresa, si è avuto il peggioramento, con l'attacco mortale. Il miglioramento temporaneo dopo la prima serie di irradiazioni lo si spiega con quanto ha osservato il Buscaino, che l'irradiazione della regione ipofisaria negli epilettici comuni porta in genere dapprima ad incremento della frequenza degli attacchi, poi talvolta a miglioramento più o meno duraturo. Ma ciò non è in alcun modo costante; tanto che le speranze che si ponevano nella röntgenirradiazione della regione ipofisaria negli epilettici sono state quasi completamente deluse.

Di certo si può concludere che lo stato dell'ipofisi non ha alcuna particolare influenza specifica nella genesi degli attacchi epilettici. È vero che Claude e Schmiergeld trovarono lesa l'ipofisi nel 50 % degli epilettici; che Wenzel la trovò frequentemente congesta; che Pennacchi trovò negli epilettici reazioni spiccate all'iniezione intradermica di estratti di ipofisi, di tiroide e di timo; bisogna però convenire che tutti questi fatti non hanno alcuna efficacia dimostrativa. Che la funzione ipofisaria alterata (o nel senso dell'iper o nel senso dell'ipofunzione) non porti specificamente all'epilessia, lo dimostra la casuistica di Ascenzi, che in 15 casi di ipofisiectomia sopravvissuti non ha osservato in nessuno la minima comparsa di fatti epilettici o dei vari equivalenti.

Però non tutti gli AA. che hanno studiato casi più o meno numerosi di tumori del tratto ipofisario sellare hanno osservato fatti epilettici. Il De Martel nei suoi casi di tumori soprasellari non ne fa alcun cenno; Orzechowski e Milkens nei loro casi di tumore della regione infundibolo-ipofisaria con sintomatologia parkinsonoide, parlano solo di fatti di obnubilazione del sensorio, complicati qualche volta da fatti amnesici. Non parlano assolutamente di fatti epilettici o epilettiformi.

Ma ciò nonostante è indubbio che nei tumori della regione sellare sono frequenti le sindromi epilettiche. Chi ha pubblicati i casi più interessanti a questo riguardo è il Camauër. In una osservazione si trattava di un individuo di 34 anni, il quale 4 anni prima di essere stato osservato dall'A. aveva cominciato a soffrire di attacchi che si presentavano a qualunque ora del giorno e che consistevano nella perdita completa della coscienza per 10-15 minuti, con amnesia completa dell'episodio, senza però cadere al suolo. Negli attacchi consecutivi si presentavano talvolta fatti convulsivi. In seguito perdita della memoria, nervosismo, facile collera, diminuzione delle inibizioni superiori. All'esame obbiettivo non furono rilevati fatti degni di nota. Solo al fondo dell'occhio fu notata lieve atrofia papillare con nistagmo a destra. V'era lieve glicosuria (3,07 gr. ‰) con glicemia a 0,088 %; quindi lieve forma di diabete renale. Nel liquor positive le reazioni patologiche di

Nonne e Pandy. All'esame del sistema nervoso vi era una iperreflessia tendinea a destra con clono del piede allo stesso lato e segni lievi di paresi facciale di tipo corticale. L'esame radiografico della sella turcica la dimostrava molto ingrandita e deformata con distruzione parziale della lamina quadrilatera. Un altro caso del Camauër riguarda un uomo di 26 anni, che sei anni prima di capitare sotto l'osservazione dell'A., ebbe un episodio di perdita della conoscenza: in seguito cefalea sopraorbitaria, diminuzione dell'acutezza visiva, specie a sinistra, dove a poco a poco si ebbe amaurosi completa. Indi facile vomito di tipo cerebrale. Cinque mesi prima una seconda crisi nervosa, caratterizzata da perdita brusca della coscienza, spuma sanguigna alla bocca, morsicatura di lingua, fenomeni convulsivi a carico del tronco e delle membra, più spiccati al lato sinistro. Cessato l'attacco, stato crepuscolare durato più ore. Venti giorni prima dell'osservazione cominciò a notare evidenti questi disturbi psichici: diminuzione globale delle facoltà intellettuali, ipersonnia intensa, con sonno profondo, prolungato tutto il giorno; abolizione della capacità virile. All'esame neurologico nessun disturbo evidente a carico della motilità della sensibilità e dei riflessi. L'esame dell'occhio sinistro dimostrò amaurosi completa e al fondo neurite ottica totale. Alla necroscopia si vide un grosso tumore (adenoma maligno dell'ipofisi) che aveva infiltrato tutta la regione infundibolo-tuberiana, i talami ottici specie a sinistra, gli emisferi cerebrali specie il sinistro, senza avvicinarsi però alla corteccia.

Dagli esempi clinici su riportati si deduce che nel nostro caso la sindrome epilettica tanto simile a quello del primo caso del Camauër, può essere stata causata da influenze meccaniche sul pavimento del terzo ventricolo da parte delle dilatazioni aneurismatiche delle carotidi interne. Nella sintomatologia del nostro ammalato vi erano anche altri quattro sintomi attribuibili a fatti di eccitamento dei centri, secondo il parere degli attuali cultori della questione, situati in quella regione: la febbre, la sudorazione profusa, la scialorrea, l'ipersonnia che interveniva dopo gli attacchi. Che le due dilatazioni aneurismatiche siano stati capaci di esplicare influenze meccaniche di non lieve entità, stanno a dimostrarlo le notevoli alterazioni della sella turcica trovate all'autopsia.

Ma abbiamo già detto che anche gli altri due momenti potevano facilitare l'insorgenza delle crisi: stasi venosa per ostruzione più o meno completa del seno cavernoso e deficiente irrorazione del cervello non solo per la presenza delle dilatazioni aneurismatiche, ma anche, insieme a tutto il resto, per la speciale ipoplasia congenita di tutto il sistema arteriale del cervello, rilevato subito a prima vista dal settore. Ma questi fattori crediamo abbiano avuto solo un'importanza coadiuvante, d'ordine secondario; oppure un'azione solo predisponente su tutto l'encefalo su cui gli influssi meccanici delle dilatazioni aneurismatiche agivano determinando le scariche epilettiche.

Che fatti più o meno acuti o intensi di stasi o di anemia cerebrale possono portare a sindromi convulsive è cosa comunissima e da molto tempo nota. Ora nel nostro paziente c'erano, come abbiamo visto, ben quattro momenti che potevano contribuire a creare disturbi circolatori, le dilatazioni aneurismatiche per sè stesse; l'influenza delle stesse dilatazioni sulla circolazione del sangue refluo nei seni cavernosi; l'ipoplasia arteriale del cervello; l'ipotensione arteriosa abituale. E non è valida obbiezione contro l'azione favorente di tutti questi fattori nella genesi della sindrome epilettica il fatto che negli intervalli tra un attacco e

l'altro il paziente era perfettamente normale dal punto di vista neuropsicologico; e così pure che non era possibile dimostrare alcun fatto che deponesse per un peggioramento acuto dell'irrorazione cerebrale prima delle crisi. È noto che, anche nelle sindromi convulsive di sicura origine circolatoria per ischemia dei centri, le manifestazioni sono accessionali, con lucidità mentale e integrità delle funzioni nervose negli intervalli; ed è noto anche come, mentre in genere l'attacco epilettico interviene quando c'è un peggioramento acuto dell'irrorazione cerebrale per aumentata bradicardia, o per più spiccata asistolia, talvolta l'attacco interviene senza che sia possibile constatare fatti che facciano pensare ad una brusca compromissione della irrorazione cerebrale. Il fattore ischemia o stasi cerebrale bisogna intenderlo solo come fattore generico predisponente e non come fattore specifico determinante. Abadie nel discutere su questo punto nella sua relazione sull'epilessia alla Riunione Neurologica Internazionale di Parigi nel 1932, affermava che « à eux seuls (turbe dell'irrorazione cerebrale), ils ne seraient jamais qu'une cause occasionelle susceptible, dans certains cas, de declancher les effets d'une lésion épileptogène jusque là silencieuse ». E più oltre, affermando che « on doit tout d'abord mettre en doute son existence (dell'epilessia asistolica) comme entité nosologique et clinique », dice che « on doit étudier dans certains de ces associations, dans quelle mésure et sous quelles conditions, la survenue d'une insuffisance cardiaque a pu faire réagir des lésions cérébrales préexistantes, et jusque là silencieuses dans le sens de l'ésplosion de phénomènes épileptiques ». Quindi nel nostro caso i fatti ischemici e di stasi determinati dall'ipotensione abituale, dalla presenza delle dilatazioni aneurismatiche, dagli impedimenti del circolo nei seni cavernosi, dall'ipoplasia arteriale del cervello sono serviti al massimo da facilitatori per la scarica degli attacchi epilettiformi, i cui stimoli specifici determinanti erano le dilatazioni aneurismatiche pulsanti sui centri del *tuber cinereum*.

Degli anzidetti fattori, nel caso nostro, dobbiamo confessare che il più dubbio e che convince meno è quello che riguarda l'impedimento al circolo sanguigno nei seni cavernosi. Sappiamo che un'ostruzione dei detti seni non può portare necessariamente ad una stasi venosa generalizzata, per il fatto che il circolo venoso refluo si può compiere benissimo attraverso tutte le vene ed i seni venosi che vanno, indipendentemente dal seno cavernoso, a sboccare nella giugulare interna o nella vena emissaria occipitale. Gli unici rami importanti che immettono nel seno cavernoso e che darebbero segni di stasi qualora la circolazione in questo fosse totalmente o parzialmente impedita sono le vene oftalmiche. Ora non vi era stasi retinica nel nostro caso: l'oculista ha solo notato una particolarmente accentuata pulsazione delle vene del fondo dell'occhio, spiegabile con la presenza delle dilatazioni aneurismatiche nel seno senza l'aiuto di altri momenti. Nel seno cavernoso sfocia anche la grande vena anastomotica di Trolard: ma dati i rapporti di questa vena con il seno sagittale superiore, è dubbio che una stasi intracavernosa possa portare a stasi nei territori cerebrali il cui sangue è raccolto da questa vena. Altro fatto infine che contraddice il sospetto che la stasi encefalica sia stata determinata dall'ostruzione del seno cavernoso da parte delle dilatazioni aneurismatiche, è che sono sempre mancati nel nostro ammalato, tranne un momento prima dell'ultimo attacco che ebbe esito in coma mortale, fatti di diplopia. Ora noi sappiamo che nella parete laterale del seno cavernoso decorrono l'oculomotore comune, il trocleare e, dentro il seno cavernoso, appena all'esterno della carotide, l'abducente. Ora questi nervi non sono stati

mai compressi, come sarebbe stato se l'aneurisma fin dall'inizio della malattia avesse occluso, in modo da impedire il circolo, il seno cavernoso. Si può ammettere nel nostro caso che solo le parti più vicine al seno cavernoso abbiano subìto una stasi venosa cronica, come si vede dalla intensissima congestione dell'ipofisi.

A dimostrare che alle sole turbe circolatorie non è imputabile la sindrome epilettica, bisogna portare il fatto che la terapia digitalica, l'unica che nel nostro caso era impiegabile per elevare la bassa pressione da 90 di massima fino a 130-135, ha portato solo temporanea diminuzione di frequenza e di gravità degli attacchi, che poi si sono ripresentati come prima ed anche più gravi, malgrado che la pressione sia rimasta elevata sui 120-130.

Altro particolare dell'esame obbiettivo dell'occhio che fa pensare o ad influenza meccanica sul chiasma *in toto* o sulle due bandelette ottiche, oppure ad insufficiente irrorazione retinica, è il notevole restringimento uniforme del campo visivo in ambedue gli occhi. Si potrebbe pensare che già una forma di diabete grave, di per sè sola, potrebbe portare a tale restringimento uniforme del campo visivo. Mancano lavori accurati in proposito. Solo sfogliando il recente volume del Maggiore sui segni, sintomi e sindromi oculari nelle malattie interne, si trova che nella retinite diabetica mancano alterazioni speciali e costanti del campo visivo. Siamo quindi per ora autorizzati a concludere che il restringimento del campo visivo nel nostro caso, è, con più ragione, da attribuirsi alla sindrome aneurismatica che alla sindrome diabetica.

Ma nel nostro caso bisogna esaminare l'altra probabilità, se la sindrome epilettica non sia stata piuttosto scatenata dal diabete per le alterazioni umorali che questa malattia induce nel sangue e nei liquidi organici. Qui affiora la questione, da lungo tempo dibattuta, se la discrasia diabetica sia capace di determinare direttamente una sindrome epilettica. Questo argomento è stato sempre oggetto di studio da parte dei cultori delle malattie del ricambio; e lavori in proposito sono sempre comparsi mano a mano che capitavano alla osservazione casi di diabetici con sindromi epilettiche. In questi ultimi tempi l'attenzione degli osservatori si è sempre di più acuita: tanto che già nel decorso anno sono comparsi due lavori che illustrano con ampiezza di particolari bibliografici e causistici la questione: sono il lavoro di Terzani e quello di Jordan, allievo di Joslin.

Scorrendo la bibliografia, dobbiamo riconoscere che la dipendenza diretta di una sindrome epilettica da una discrasia diabetica non ha mai goduto di molto favore. Fino dai più vecchi AA. si parlava di concomitanti discrasie renali, attribuendo a queste la responsabilità della sindrome. In seguito, l'anatomia patologica ha dimostrato quanto frequente è nei diabetici l'endoarterite obliterante, e specialmente nelle arterie encefaliche, ed i neuropatologi hanno dimostrato all'evidenza la capacità che hanno focolai anche piccoli di rammollimento cerebrale o cicatrici di piccole emorragie di provocare spiccate sindromi epilettiche. E recentemente i neuropatologi ammettono concordemente che non è anche necessario che l'endoarterite produca focolai di malacia o di cicatrici da emorragia, ma basta l'ischemia e le turbe circolatorie date dall'endoarterite diabetica per produrre le più marcate sindromi epilettiche. Abadie, nella già citata relazione (pagina 1137) dice: « ... les lésions consistent en sclérose artérielle et en athérome cérébral. C'est à de pareilles lésions qu'il faut attribuer les faits, anciennement décrits, sous les

noms d'épilépsie arthritique, d'épilépsie goutteuse, etc. De même bon nombre d'épilepsies, dites toxiques et attribuées à l'alcoolisme, au tabagisme, etc., ne seraient que des épilepsies deus à l'artériosclerose cérébrale. Des épilepsies, mises sur le compte de la syphilis, ne reconnaîtraient pas d'autres causes que les lésions par artériosclérose précoce due à cette infection. Dans tous ces cas, l'artériosclérose agirait différémment, soit par ses lésions diffuses tant cérébrales que viscérales, soit par le processus de cérébrosclérose lacunaire progressive ». E così più sotto nella stessa pagina Abadie cita Alzheimer il quale fin dal 1902 aveva distinto due forme d'epilessia, frequente nei vecchi: l'una per l'esistenza di un ateroma generalizzato e per turbe cardiache manifeste, l'altra per l'esistenza di focolai di disintegrazione cellulare.

La questione è stata studiata anche sperimentalmente. Ma i risultati dell'indagine, eseguita impiegando volta a volta l'acetone, o l'acido acetilacetico, o l'acido butirrico e affini o somministrando acidi, non sono assolutamente convincenti. Non esiste un netto quadro particolare di epilessia o, meglio, di sindrome convulsiva sperimentale da somministrazione di queste sostanze. A questo proposito si veda l'esposizione bibliografica dei due suddetti AA., e apparirà chiara la negatività dell'indagine sperimentale, affermata anche dal Terzani, che sembra sia più disposto dell'altro ad ammettere la possibilità di « una sindrome convulsiva da tossicosi diabetica ».

E nemmeno esiste una buona, se non perfetta, concordanza tra intensità dei fatti discrasici (chetonemia, acidosi ematica) e comparsa ed intensità della sindrome epilettica. Ciò è ben lumeggiato nella trattazione del Jordan. Questi riporta casi di Joslin, diabetici con sindromi epilettiche, in cui la riserva alcalina non ha mostrato una diminuzione parallela a quella all'intensità dei fatti convulsivi. E così pure, in casi di diabete con fatti convulsivi imputabili per ipotesi ad acidosi ematica, la terapia alcalinizzante non ha dato risultati nè costanti nello stesso caso nè uniformi nei singoli casi. E, per quello che riguarda la possibilità di imputare alla chetonemia l'insorgenza dei fatti convulsivi, è stato visto che l'intensità di questi non è mai parallela all'intensità di quella. Il caso di Terzani mostrava una chetonuria notevole, ma non una diaceturia: eppure la sindrome epilettica era particolarmente spiccata. Di fronte a questo caso stanno tanti altri diabetici senza il minimo accenno di fatti epilettiformi in cui l'eliminazione dell'acetone, dell'acido diacetico, e dell'acido betaossibutirrico è talvolta imponente.

D'altra parte i rilievi statistici di Jordan, fatti sulla ricchissima casuistica di Joslin, hanno portato a questo interessantissimo risultato: che cioè l'epilessia non è assolutamente più frequente nei diabetici, di qualsivoglia gravità essi siano, che negli altri individui presi nella popolazione generica. Gli epilettici si trovano nel 4 ‰ nella gente presa a caso, mentre tra i diabetici di tutte le età ce n'è l'1,7 ‰. Solo nei diabetici in cui la malattia ha esordito prima dei 15 anni sono stati trovati epilettici nell'8,4 ‰ dei casi. Ma non crediamo che questo particolare giovi a sostenere la specifica causa diabetica della sindrome epilettica, poichè è nota la maggiore frequenza delle sindromi convulsive nell'età dell'infanzia e della puerizia.

Il Jordan imposta la quistione dei rapporti tra sindromi epilettiche e diabete in modo molto chiaro e logico. Divide la casuistica in tre parti: una prima serie di casi comprende quelli in cui sarebbe possibile ammettere (l'A. lascia la questione insoluta) una dipendenza dell'epilessia dal diabete; una seconda serie di casi in cui la sindrome epilettica dipende da eccessiva somministrazione di insulina; una terza serie di casi, i più frequenti, in cui v'è solo pura coincidenza tra l'epilessia ed il diabete.

A parer mio la questione, allo stato attuale delle cose, dovrebbe essere impostata nella seguente maniera:

1) che la discrasia diabetica, voglio dire il diabete scompensato, provochi di per sè l'epilessia, è cosa assolutamente inammissibile. Intanto bisognerebbe, per affermare che in un caso la sindrome epilettica dipenda unicamente dal diabete, che sia sempre eseguito il più attento esame autoptico dell'encefalo, ed escludere la natura extradiabetica della sindrome solo quando manchino alterazioni anche minime non solo del tessuto nervoso, ma anche dell'apparato vascolare, delle meningi, dei plessi coriodei, dell'endocranio. Non si dovrebbe assolutamente parlare di epilessia diabetica quando l'ammalato non è morto o non è stato possibile eseguire l'autopsia.

2) Che poi la discrasia diabetica sia capace di rendere manifesta con attacchi comiziali una costituzione epilettica dell'encefalo che prima era clinicamente muta, è cosa *a priori* ammissibile, se pure non obbiettivamente dimostrabile. Ciò può spiegare come la rimessa in compenso del diabete possa talvolta eliminare gli attacchi od attenuarli o diradarli di molto (caso di Terzani); sebbene in casi non autopticamente studiati, ci sarebbe da sospettare che il miglioramento della sindrome non sia tanto dovuta alla rimessa in compenso del diabete, quanto alla migliorata irrorazione sanguigna per l'attenuazione di probabili fatti di endoarterite cerebrale. È noto come dalle osservazioni di Létulle, Labbé, Heitz e Nepveux, l'insulina abbia la capacità di far regredire i fatti di endoarterite diabetica. La discrasia diabetica agirebbe da rivelatore aspecifico di una disposizione epilettica dell'encefalo. La disposizione epilettica dell'encefalo dobbiamo ammetterla per il fatto, fondamentalmente vero, che in diversi individui identiche lesioni possono in alcuni sì, in altri no, provocare la sindrome epilettica, e che spesso in alcuni meno vistose lesioni portano alla sindrome, mentre in altri le identiche lesioni ma più spiccate e più vistose non la provocano. In tal modo, negando cioè alla discrasia diabetica e alle gravi turbe diabetiche della nutrizione specifica importanza provocatrice, spiegano la comparsa di psicosi, di psiconevrosi, di sindromi raffiguranti diverse malattie nervose, diabetologi di lunga esperienza come von Noorden, Umber col suo allievo Rosenberg, Thannhauser, Joslin col suo allievo Jordan. Non solo, ma da quello che dice Jordan, quando afferma che talvolta la somministrazione di alcali o di insulina ai diabetici in scompenso può portare ad aumento della frequenza e della gravità degli attacchi (« the evidence so far tends to discretid the idea that diabetes per se causes convulsions, but it is equally evident that excessive administration of either alkali or insulin may give rise to such seizures »), si potrebbe ricavare un'altra deduzione: cioè che non è la discrasia diabetica ma la discrasia di qualsivoglia specie la sola causa, poichè, se modifichiamo la discrasia diabetica con la somministrazione di alcali o insulina in modo che non sia più diabetica ma resti sempre discrasia, l'epilessia può continuare o peggiorare.

Tornando ora al nostro caso, bisogna convenire che la sindrome epilettica non era certamente scatenata dal diabete. Se nella storia vi è il dato importante che i primi cenni della sindrome sono comparsi poco dopo l'inizio del diabete, possiamo ammettere che lo stato diabetico ha avuto solo una minima importanza occasionale, peggiorando le condizioni del circolo, permettendo una più rapida dilatazione delle sacchette aneurismatiche, aggravando la disposizione epilettica dell'encefalo col primo periodo di chetonemia. Ma poi la sindrome ha avuto un decorso del tutto autonomo. L'insu-

lina non ha mai avuto influenza su di esso: è stata obbiettivamente esclusa la natura ipoglicemica delle crisi. E così del tutto indipendenti dallo stato di compenso del diabete sono stati gli ultimi più gravi attacchi epilettici. L'ultimo si è avuto in pieno compenso del diabete; dopo la prima giornata di coma, è comparsa modica acetonuria; ma poi, continuando il coma, è stato possibile rimettere il ricambio in discreto compenso con insulina ed ipodermoclisi glicosate, instaurando aglicosuria ed anacetonuria permanenti; senza che pertanto il coma si sia risolto e senza che l'esito letale sia stato impedito.

Bisogna considerare poi un altro punto della questione. Abbiamo visto che all'esame autoptico è risultato che v'era una chiazza di leptomeningite che faceva aderire la dura madre all'estremità posteriore del giro frontale superiore. La sindrome epilettica non poteva dipendere da questa lesione? Rispondiamo di no, in quanto essa non aveva i comuni caratteri dell'epilessia jacksoniana, scatenata dagli stimoli meccanici su quelle regioni della corteccia. E poi anzitutto perchè l'attento esame istologico di quel punto della corteccia mostrava che la chiazza di leptomeningite adesiva non interessava assolutamente nemmeno gli strati superficiali della corteccia: unico particolare risultante della più attenta osservazioni di numerosissimi preparati qualche scarso e raro accumulo microgliale, qualche rara lacinia piale addentrantesi appena nella *lamina zonalis*.

Ma l'esame attento della sostanza grigia dimostra scarsi ma evidenti fatti degenerativi caratterizzati principalmente dà liposi delle cellule piramidali, in qualche punto picnosi nucleare, e modico spezzettamento dei dentriti; in qualche punto scarsezza di cellule; in qualche altro punto accumuli di cellule gliali. Nulla più. Ora i caratteri di questi fatti degenerativi di scarsa entità ci assicurano che essi sono insorti nel periodo premortale, specialmente la liposi. Quindi è da escludere che la sindrome epilettica nel nostro caso sia dovuta a fatti tossici dati dalla tossiemia diabetica; è quindi, basandoci su dati di fatto, più logico attribuire i lievi fatti degenerativi all'ultimo attacco, che ha dato il coma mortale di 7 giorni circa, con forte stasi venosa intracranica, che è reperto obbiettivo di autopsia. Nemmeno il dato istologico sta quindi in favore della genesi diabetica della sindrome epilettica.

Dobbiamo quindi concludere che *nel nostro caso la sindrome epilettica, oltre che da probabile disposizione costituzionale dell'encefalo all'epilessia, muta fino a cinque anni dalla morte, era determinata da stimoli di compressione meccànica pulsante da parte delle dilatazioni aneurismatiche delle porzioni intracavernose delle carotidi interne, agenti sulla faccia inferiore dell'encefalo, e propriamente sul tuber, sulla sostanza perforata anteriore e sull'estremità anteriore della circonvoluzione dell'ippocàmpo, dove insomma le moderne vedute ammettono l'esistenza di centri epilettogeni. Che nel nostro caso le dilatazioni aneurismatiche abbiano esercitato influenze meccaniche è indubbio, viste le marcate alterazioni che hànno indotto sulla sella turcica. Il tutto coadiuvato con molta probabilità da alterazioni del circolo cerebrale, dovute alle dilatazioni aneurismàtiche, all'ipoplasia arteriosa cerebrale, all'ipotensione abituale, e forse alla stasi venosa dei territori nervosi più attigui al seno cavernoso; e forse anche, nell'inizio, dalla presenza della discrasia diabetica.*

In quanto all'influenza degli attacchi epilettici sul decorso e sullo stato di compenso del diabete, nel nostro caso abbiamo nettamente osservato che essa si esplica nel senso di peggiorare la sindrome. Aumenta la glicosuria, o ricompare se era scomparsa; aumenta intensamente l'acetonuria e la quantità degli altri due chetoacidi nelle urine.

Tutto ciò non deve meravigliare. Negli epilettici non diabetici è stato da tempo osservata glicosuria dopo gli attacchi. Abbiamo già dei lavori (vedi quello di Di Renzo) che hanno constatato come si abbia in genere iperglicemia durante gli attacchi epilettici, che scompare qualche ora dopo, mentre il tasso glicemico si mantiene normale nei periodi intervallari. Tale iperglicemia la interpretiamo facilmente pensando che in genere nell'epilessia, specie nel primo periodo dell'attacco, esiste un netto stato di eccitamento dei centri simpatici del nevrasse (Salmon); quindi si ha certamente iperadrenalinemia con accentuata glicogenolisi epatica, impoverimento del fegato in glicogene, maggiore fabbricazione di corpi chetonici nel fegato per l'accentuata glicogenesi lipidica e proteica. L'iperadrenalinemia dopo affaticamento muscolare è stata, tra gli altri, accertata sperimentalmente da Houssay e Molinelli. D'altra parte gli attacchi epilettici inducono, già di per sè, nei diabetici iperglicemia anche per la fatica muscolare: è stato visto che mentre nei sani la fatica muscolare non fa variare uniformemente la glicemia (vedi, tra gli altri, i lavori di Rondelli e Chiabrera, di Cassinis e Bracaloni, di Caccuri), nei diabetici l'aumento più o meno notevole è costante (Lichtwitz, Grote).

Ma lo scompenso indotto dagli attacchi epilettici sul diabete è facilmente vincibile con l'insulina: non si tratta di uno scompenso insulino-resistente. Nell'ultimo attacco la chetosi e la diminuita tolleranza per i carboidrati succedute all'inizio convulsivo, sono stati in seguito durante il coma fino alla morte facilmente dominante con l'insulina e le ipodermoclisi glicosate.

Altra questione che sorge dallo studio del nostro caso è la qualità della lesione che ha portato alla dilatazione aneurismatica delle due carotidi nel tratto intracavernoso. E sorge anche la questione se esiste speciale disposizione del tratto parasellare delle carotidi interne a lasciarsi dilatare in misura più o meno notevole.

A tal uopo è necessario conoscere bene la struttura normale delle carotidi interne, dall'origine, cioè dalla biforcazione della carotide comune, fino alla suddivisione della carotide interna nei suoi rami encefalici ed oculari. Per questo studio mi sono giovato della tesi del Rossi, che proprio quest'anno si è occupato della questione, e mi sono giovato pure della visione diretta dei numerosi preparati delle varie porzioni di quest'arteria, dal predetto A. gentilmente messi a mia disposizione.

La carotide interna alla biforcazione può essere considerata un'arteria in gran prevalenza elastica. Sia l'intima, sia specialmente la media nella sua metà sotto intimale, sia l'avventizia sono ricchissime di fibre elastiche; la media è molto poco fornita di tessuto muscolare. Dalla biforcazione in poi si assiste, grosso modo, ad una continua diminuzione del tessuto elastico, specialmente della media, con aumento parallelo del tessuto muscolare: la arteria quindi da elastica in prevalenza, come è all'origine, man mano che si avvicina al cranio, che attraversa la rocca petrosa, che entra nel cranio, che si suddivide nei suoi rami principali diventa arteria in prevalenza muscolare. La media nel tratto intrapetroso è ancora abbondantemente fornita di fibre elastiche specie nella sua parte sotto intimale. Il brusco trapasso da arteria a tipo misto elastico-muscolare, come è la carotide interna nel tratto intrapetroso, ad arteria a tipo esclusivamente muscolare come è la carotide interna nel tratto parasellare intracavernoso, avviene proprio all'uscita della carotide dall'apice della rocca petrosa e al suo ingresso nel cranio. In quel tratto la resistenza della parete cessa di essere affidata, per quello che ri-

guarda la media, al sistema misto muscolare-elastico, per essere affidata alle sole fibre muscolari. Quindi, *conditio sine qua non* della persistenza di un calibro arteriale normale della carotide parasellare, è la perfetta efficienza della sua media tutta muscolare, poichè le scarse e singole fibrille elastiche che si vedono nella media non hanno alcuna importanza, e poichè il sistema delle fibre elastiche dell'intima e quello non molto robusto dell'avventizia non possono rappresentare i soli validi coefficienti di resistenza. Ecco la ragione essenziale della particolare debolezza del tratto parasellare della carotide interna; ecco la causa più importante per la genesi di dilatazioni simmetriche, come nel caso presente e come in quello di Pende; e come nel caso, con dilatazione unilaterale, di Albl.

Stanti così le cose, la carotide interna parasellare può dilatarsi per due ragioni: o per processi di aterosclerosi o di endoarterite, come nel caso di Pende, in cui la resistenza, per lesione degli strati elastici intimali, viene affidata tutta al sistema muscolare della media; o per processi degenerativi del sistema muscolare della media, come è esempio tipico e brillante il presente caso, in cui la resistenza viene affidata ai soli sistemi elastici, insufficienti anche se ben conservati, dell'intima e dell'avventizia. Si aggiunga poi la considerazione che i gomiti che normalmente la carotide interna fa nel suo tratto parasellare la espongono ad urti maggiori che non in altri punti analogamente come avviene per il tratto iniziale dell'aorta. Nel nostro caso l'esame istologico della sacca aneurismatica e del tratto di arteria a valle nel punto che precede la suddivisione nei suoi rami, dimostra che la dilatazione è avvenuta per processi degenerativi, imprecisabili per natura e per cause, delle fibrocellule della media. Nei preparati all'ematossiiina-eosina del tratto a valle (vedi fig. 5, 6, 7) qua e là nella media si vedono fibrocellule nettamente degenerate. Il nucleo cessa di essere rettilineo, a lungo bastoncino, o a decorso lievemente ondulato; ma si presenta attorcigliato in alcuni elementi a cavaturacciolo; in altri elementi, in cui il processo degenerativo è più avanzato, il nucleo si presenta più tozzo, più picnotico, più o meno piegato ad ansa tozza. E contemporaneamente il protoplasma si rigonfia in senso trasversale, è molto più tingibile all'eosina, e, fatto più importante, si presenta spezzettato in senso trasversale. Questi fatti degenerativi si presentano su elementi raggruppati qua e là nella media, nella porzione di arteria a valle della dilatazione: pertanto è possibile sospettare che siano state le prime alterazioni che hanno portato al cedimento delle pareti delle arterie e quindi alla dilatazione. Il Rossi, già citato, non ha mai visto nei suoi numerosi preparati di arterie normali tali fatti, nè ho potuto mai riscontrarli io sui preparati dell'A. da me personalmente osservati.

Questi particolari stati degenerativi, di origine e di cause imprecisabili, non sono più così netti e spiccati nella parete del tratto dilatato. In questa si vede invece una spiccata irregolarità dello spessore; nei punti più assottigliati, l'assottigliamento è tutto a carico della media, che in qualche punto è come tagliata da travate di fibre connettivali che partono dall'avventizia e, attraversandola, raggiungono gli strati profondi dell'intima (vedi fig. 8).

Altro fatto che dimostra l'indebolimento di tutto il sistema di resistenza del tratto intracavernoso delle carotidi nel nostro caso è che, specialmente nella media, vi sono qua e là, sia nei preparati allestiti dalla parete del sacco che dalla parete a valle della dilatazione, isole di connettivo adulto specialmente indovate nelle zone sottoavventiziali e sottointimali. Non mancano anche nella zona intermedia. Sono pure presenti, ma più rari, nella zona

più esterna dell'intima, i cui sistemi elastici sono però completamente conservati (vedi fig. 9). Questi particolari sono ben visibili nei preparati allestiti col Fraenckel.

Mancano del tutto, perchè non li abbiamo visti in nessuna delle numerose sezioni da noi allestite, accumuli di elementi di infiltrazione. Ciò ci fa

Fig. 5.

Fig. 6.

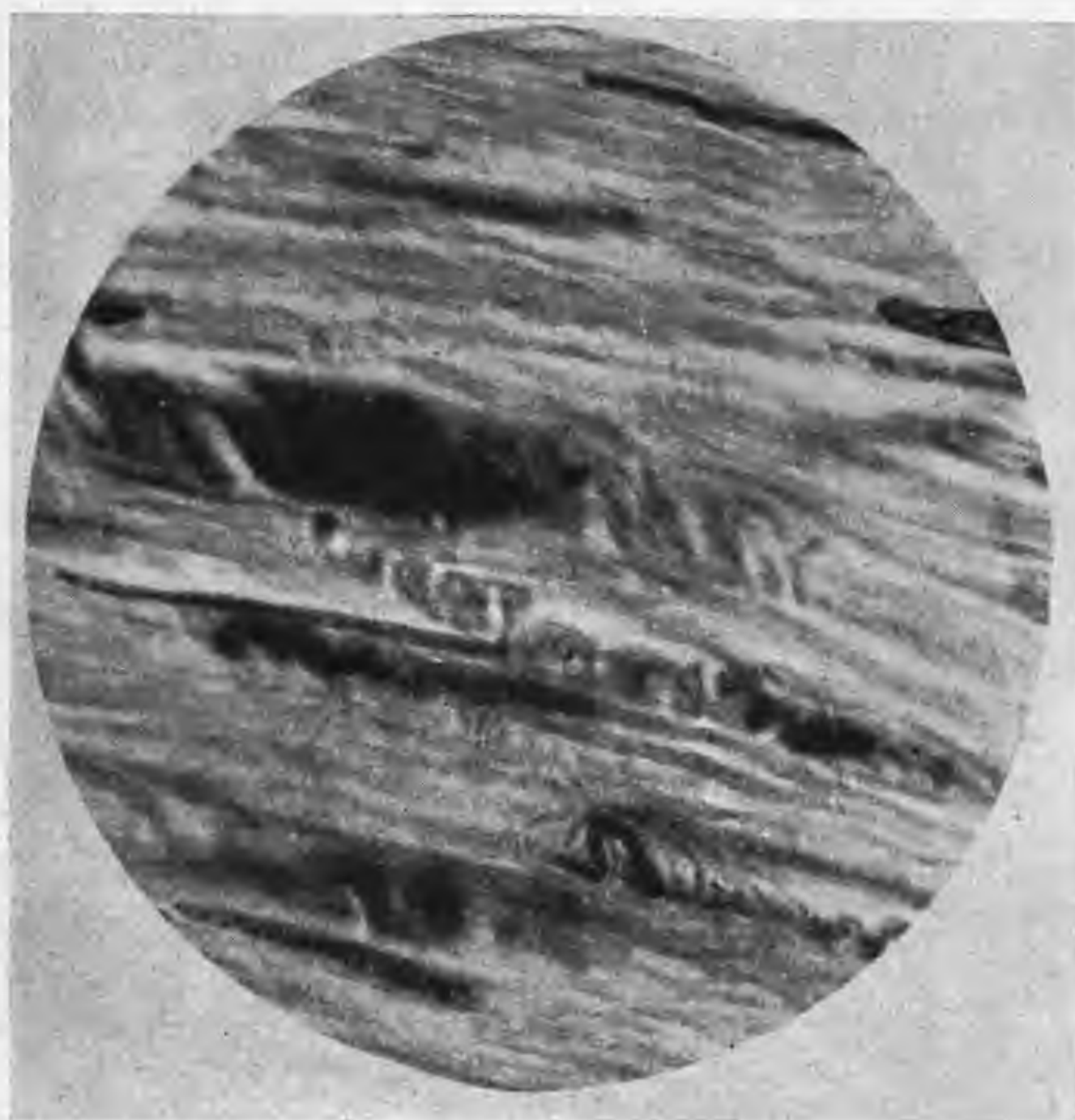



Fig. 7.

Figg. 5, 6, 7. — Coloraz. ematossilina-eosina. Riprese dello stesso punto a vari ingrandimenti per dimostrare il raggruppamento, l'intensità, le particolarità più fini dei fatti degenerativi.

escludere che i fatti degenerativi a carico delle fibrocellule muscolari e dei focolai di connettivo collageno adulto in piena media siano conseguenze od esiti di fatti flogistici acuti o cronici. Mancano pure del tutto fatti di endoarterite sia infettiva che discrasica: l'intima, ad eccezione di scarsi focolai di connettivo collageno situati alla periferia, si dimostra al tutto normale, fin anche nel tratto dilatato della carotide, anche nei punti di massimo assottigliamento.

Si tratta quindi esclusivamente di una dilatazione aneurismatica simmetrica dovuta a fatti degenerativi delle fibrocellule muscolari dalla media, la quale si è marcatamente assottigliata e in qualche punto si è arricchita di connettivo collageno adulto.

Fig. 8. — Van Gieson. Nella metà superiore della figura forte assottigliamento della media. Si distingue l'avventizia dagli spessi fasci fibrosi, che ad un punto manda una travata di connettivo che tagiia la media, per perdersi negli strati più esterni dell'intima, che ha sempre uno spessore costante.

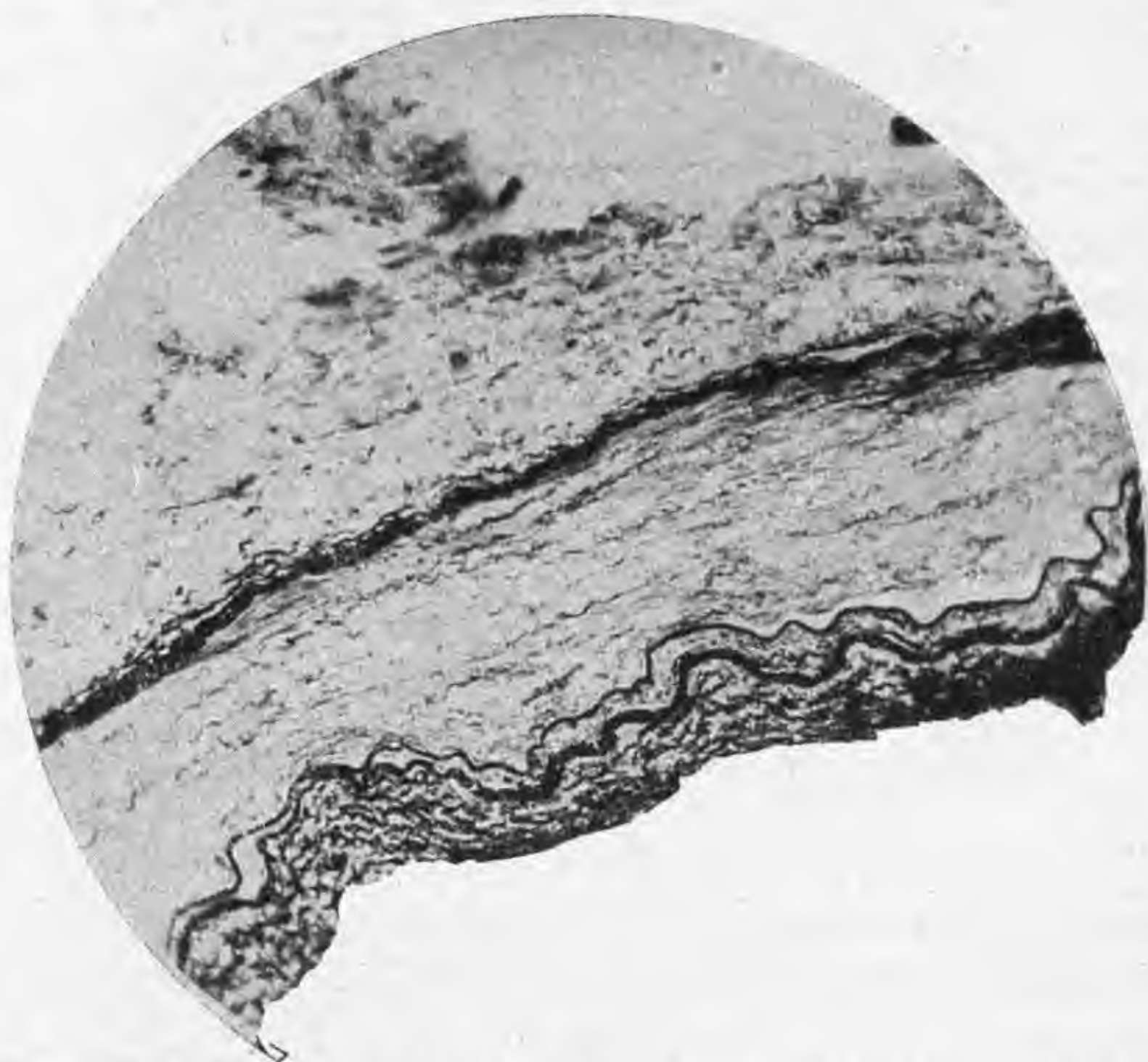



Fig. 9. — Unna-Tänzer-Livini. Notisi la perfetta conservazione dei sistemi elastici dell'intima e dell'avventizia; e la estrema scarsità della media, in cui ci sono solo singole esilissime fibrille elastiche.

Nella bibliografia non mancano accenni di aneurismi intracranici dovuti ad alterazioni degenerative, diremo criptogenetiche per l'ignoranza in cui ci troviamo circa le loro cause, delle tuniche arteriose, principalmente della media.

Lo Schmidt, per quello che riguarda l'etiologia degli aneurismi intracranici, ne isola un gruppo in cui ammette disposizioni congenite, maiopragia congenita di tutto l'apparato vascolare. Per quel che riguarda le condizioni locali ammette processi ipoplastici circoscritti della parete vasale, e quindi formazione di punti *minoris resistentiae*. Afferma che negli aneurismi cerebrali l'etiologia criptogenetica congenita è la più frequente. Cita 7 casi di aneurismi criptogenetici sui 22 di Wichern; e 4 casi su 10 di Reinhardt.

Risulta quindi che *il nostro caso rientra esattamente nella categoria degli aneurismi intracranici per disposizioni congenite: ipoplasia congenita di tutto l'apparato arteriale encefalico (nel nostro caso questo era tipico ed obbiettivo reperto di autopsia); locus minoris resistantiae del tratto parasellare delle carotidi interne, particolarmente disposto per la normale assenza dei sistemi elastici della media, che in seguito a fatti degenerativi delle fibrocellule muscolari e a sostituzione di queste con connettivo collageno, si è marcatamente assottigliata.*

RIASSUNTO.

È esposto e discusso un caso di diabete pancreatico grave con sindrome epilettica ad esito letale; all'autopsia è stata notata una dilatazione aneurismatica simmetrica delle due carotidi interne nel tratto parasellare, con fatti degenerativi idiopatici della tunica muscolare.

Sono discusse: la genesi della sindrome epilettica da alterazioni del tratto tubero-ipofisario-sellare; la possibilità che la sindrome epilettica sia dovuta ad influenze specifiche della discrasia diabetica; la patologia e la clinica degli aneurismi intracranici; le influenze degli attacchi epilettici sul decorso del diabete; la patologia speciale del tratto parasellare delle carotidi interne.

Si conclude con l'ammettere che nel caso in questione la sindrome epilettica è stata specificamente provocata dalle dilatazioni aneurismatiche delle carotidi, stimolanti la regione del tuber cinereum; coadiuvanti la stasi venosa l'ipoplasia del sistema arteriale di tutto il cervello, l'ipotensione abituale.

Si nega la possibilità che la discrasia diabetica possa essere una causa specifica per la comparsa di sindromi epilettiche.

BIBLIOGRAFIA.

ABADIE. *Conceptions étiologiques modernes sur les épilepsies.* Rapport à la réunion neurologique internationale annuelle de Paris. Revue Neurologique A. 39, 1048, 1932.

ALBL. *Aneurisma der Carotis interna, einen Hypophysentumor vortäuschend; ein Beitrag zur Diagnose intrakranieller Aneurismen.* Fortschr. auf d. Gebiete der Roentgestrahlen, 39, 890, 1929.

ASCENZI. Rivista di Patologia nervosa e mentale, 15, 713, 1910.

BUSCAINO. *Roentgenirradiazione della regione ipofisaria negli epilettici.* Rassegna clin.-scient., 15-VIII-1930.

CACCURI. *Glicemia e lavoro muscolare.* Rass. di Ter. e Patol. Clin., 1929.

CAMAÜER. *Clinica de la region infundibulo-tuberiana-ipofisaria.* Buenos Aires. « Las Ciencias », 1932.

CASSINIS e BRACALONI. — Archivio di Fisiologia, 1926-1927.

DE MARTEL. *Un type bien défini de tumeur intracranien: les tumeurs suprasellaires. Diagnostic et traitement.* La Presse médicale, 5-IV-1930.

DI RENZO. *Ricerche sulla glicemia: II. La glicemia negli epilettici nei periodi intervallari e durante gli accessi convulsivi.* Arch. di Patol. e Clin. medic., 3, 411, 1925.

DREYFUS. *Trois cas de tumeurs de la région hypophysaire avec crises épileptiques et symptomes adiposo-génitaux.* Revue de Neurologie, Réunion Neurol. de Strasbourg, 1925, pag. 658.

Frankl Hochwart. *Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie.* Wien. med. Woch., 1909.
Grote. *Ueber die Beziehungen der Muskelarbeit zum Blutzucker.* Halle am Saale, 1918.
Jordan. *Epilepsy and convulsions in diabetes.* Arch. of intern. Med., 52, 664, 1933.
Letulle, Labbé, Heitz et Nepveux. Académie de Medecine, 3-III-1927.
Maggiore. *Segni sintomi e sindromi oculari nella diagnostica medica generale,* Roma, 1934.
Marchand. *Glandes endocrines et épilepsie.* Revue neurologique, 1925, pag. 1435.
Molinelli. *La secreción de adrenalina.* Buenos Aires, 1926.
Orzechowski et Mitkens. *De la forme parkinsonienne des tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire.* Revue neurologique, 1925, 2° sém., pag. 1.
Reys et Morin. *Syndrome adiposo-génital avec crises d'épilepsie.* Revue neurologique; Reunion neurologique de Strasburg, pag. 661, 1925.
Rondelli e Chiabrera. *Glicemia e fatica sportiva.* Minerva medica, 21, 1930.
Rosenberg. *Pathologie der inneren Sekretion des Pancreas* in *Handbuch der inneren Sekretion* del prof. Hirsch., vol. III, pag. 1535.
Salmon. *Un centre végétativ épileptogène existe-t-il dans la région diencéphalique?* La Presse médicale. 6-I-1932.
Id. *Le modificazioni qualitative e quantitative del liquido cefalorachidiano negli epilettici.* Rivista sper. di Freniatr., vol. 51, pag. 426, 1928.
Schmidt. *Aneurismen der Hirnarterien* in *Die spezielle Chirurgie der Gehirnkrankeiten,* di Fedor Krause, vol. I, Stuttgart, 1930.
Rossi *Sulla struttura e sul comportamento della carotide interna nel suo tratto intrapetroso.* Tesi di specializzazione in Otorinolaringoiatria presso la Clinica di Torino, 1934.
Terzani. *La sindrome convulsiva nel corso della tossicosi diabetica.* Riv. di Clin. med. A. 34, pag. 317, 1933.
Torrigiani e Castaldi. *Note di morfologia clinica per l'ipofisiectomia per via nasale.* Scritti Biologici, 1926.

II.

Istituto di Patologia Speciale Medica Dimostrativa
della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Zeri

Ricerche cliniche e sperimentati sulla leucocitolisi da leucolisine biologiche.

Dott. A. Gualdi, aiuto.

I tentativi per provocare una distruzione leucocitaria nelle malattie leucemiche, hanno dato luogo in questi anni ad una serie di indagini sperimentali e cliniche, d'ordine chimico, fisico, più recentemente ancora, biologico.

Comune intento degli agenti che rientrano in questi tre gruppi è quello di provocare una leucocateresi diretta degli elementi patologici negli stati leucemici. Si potrà discutere se per alcuni di essi possa invocarsi o anche prevalere una inibzione tissurale verso la metaplasia mieloide, magari con mobilitazione citoematica in eccesso, e vedremo su quale base potrebbe questa tesi sostenersi.

È provato comunque dalle ricerche ematologiche seriate e dai reperti istologici, che la leucocitocateresi avviene in circolo ed in situ di formazione cellulare: è cioè ematica e tissurale, però su quest'ultimo punto bisogna chiarire alcuni fatti che possono diversamente essere interpretati. Ad es.: l'azione degli agenti così detti leucocateretici, prima di indurre una leucopenia relativa al tasso leucocitario di partenza, provocano una fase, per così dire, apparentemente negativa rispetto alla loro attività distruggente e posi-

tiva rispetto alla leucocitosi, fase che va indagata ed è sorpresa quasi senza eccezione quando si pratichino esami opportunamente ravvicinati, e deve interpretarsi, tenendo conto delle ricerche di Goliacy, meno che come una reazione midollare, di cui non se ne troverebbero gli estremi, quanto più come prima espressione della tossicità, in senso generico, dell'agente in causa verso il sistema leucocitario, in sede evidentemente tissurale. Azione nociva che si esplicherebbe forzando in anticipo il normale ritmo leucocitario, nel caso della leucemia, con la liberazione di elementi tissurali in eccesso.

La risposta leucocitaria immediata che segue allo stimolo apportato, dovrebbe, secondo questo modo di vedere, riportarsi ad una prima *fase di debilitazione leucocitaria*, quella fase di squisita sensibilità al tossico, che sfugge al nostro apprezzamento morfologico diretto, ed è mentita da una leucocitosi in eccesso, altrimenti interpretabile di reazione attiva.

Comunque il leucocita precocemente mobilitato in via tossica, va considerato minorato nella propria vitalità e capacità funzionale a parte la sua natura patologica. Ne sono una prova le ricerche che dimostrano una più squisita labilità cellulare in fase di iperleucocitosi in immediato rapporto con un trattamento antileucocitario radiologico (Béclere e Bulliard) e serologico (Gosio e Piazza).

Il complesso terapeutico delle leucemie dimostra da un lato che nessun mezzo svolge un'azione causale e che i risultati se positivi sono d'altro canto transitori. Dal sommarsi di più periodi transitoriamente benefici, che in un certo senso si possono considerare costituiti da fenomeni regressivi del quadro istopatologico della leucosi, risulta che possiamo prolungare anche di parecchi anni il corso morboso della leucemia. In questo senso ci si deve accontentare di combattere l'espressione fondamentale della malattia, quale la metaplasia tissurale in senso leucocitario e la sua espressione leuco-emica, approfittando dell'unità sistemica dell'alterazione leucemica la quale è noto, oltre che anatomo-patologicamente, si rivela alla sensibilità diffusa del tessuto patologico ad es. ad un trattamento d'elezione radio-terapico parziale e indiretto.

Le sostanze chimiche quali ad es. il chinino, il fosforo e sopratutto l'arsenico, adoperate fino a raggiungere concentrazioni leucotossiche, del pari alle tossine batteriche (Politzer, Henk-Allaria), sopratutto il trattamento benzolico instaurato da Koranyi, sia che agiscano direttamente o attraverso particolari modificazioni subite nell'organismo, come accade per le benzoleucotossine (Bianchi, Ponticaccia, Martines Pereira), durano quanto dura il trattamento, tuttavia producono alterazioni tossiche diffuse in tutti i sistemi organici (tossicosi generalizzata).

Un trattamento più selettivo si instaurò sfruttando le proprietà specifiche dei raggi X sul sistema emopoietico, analizzate primieramente da Persey e Hell che furono sulle prime indotti, dalla ormai dimostrata elettività, a considerare causale il trattamento Roengterapico delle leucemie. Ma anche in questo caso come per le sostanze chimiche, i leucociti sarebbero attaccati direttamente nel sangue e nei tessuti da particolari sostanze formatesi per effetto delle irradiazioni, le *roengenlisine*, le quali, circolanti e persistenti alcun tempo, continuerebbero fino ad esaurimento la loro opera distruttiva. La presenza di roengenlisine è stata sperimentalmente dimostrata (Oettinger, Fiessinger, Sauphar-Lindstroem), poichè il siero di sangue di soggetti irradiati spiega per qualche giorno un'attività leucolitica in vivo, con modalità che non differiscono da quelle legate alla diretta applicazione dei raggi X. Il trasporto passivo di queste leucolisine da raggi, fu realizzato tra i primi da

De Luca nel 1901 e poi più ampiamente da Capps e Smith nella leucemia linfatica nel 1923.

E questa, dunque, la prima dimostrazione sicura di sostanze leucolitiche, di vere leucolisine circolanti la cui azione però secondo le ricerche di Aubertin e Beaujard non è specifica ma puramente cellulare, per cui è più prudente adottare il termine di leucotossine secondo Goodman. Si aggiunga che l'azione dei raggi X è fino ad un certo limite selettiva sulla serie mieloide e se in apparenza ci appare tale negli stati leucemici, pure, tutto il sistema mielopoietico va soggetto alla loro influenza, talchè i soggetti anemici o quelli nei quali una determinata dose roengterapica ha spiegato già il suo massimo rendimento, insistendo nel trattamento, risentono di una grave e progressiva ripercussione sulla emopoiesi totale, come è dimostrabile applicando la leucocitosi adrenalica nelle leucemie in corso di radio-terapia (Gosio, Goja).

Anche le sostanze radio-attive quali il radio, il mesotorio e specialmente il torio X (Goliacy), spiegano azione distruggente sulle cellule derivanti dall'ectoderma, sulle cellule neoplastiche e sui leucociti a traverso sostanze citolitiche indotte.

L'ideale di un trattamento squisitamente selettivo leucolitico è racchiuso nei tentativi di produrre in via biologica delle sostanze leucolitiche seguendo le leggi della reattività specifica e della immuno-sensibilizzazione in senso parallelo a quanto accade per l'emolisi. Questo nuovo indirizzo di ricerche che particolarmente riguarda il presente lavoro, fu instaurato praticamente da Metchnikoff (1899) il quale iniettando poltiglie di tessuto linfoide di coniglio nelle cavie, ne ottenne un siero leucocitolitico, che esplica un'azione dannosa sui leucociti rendendoli immobili e provocandone la lisi. Sentiamo quindi parlare per la prima volta di leucolisine o di leucotossine. Seguono subito dopo i tentativi di Funk (1900), che sensibilizzava il coniglio con poltiglie speniche, ottenendo un siero attivo contro i leucociti in vivo e in vitro. Fu pertanto il Delezenne che decifrò alcune modalità della leucocateresi per parte del siero antilucocitario, consistenti in una limitazione dell'attività dei leucociti con immobilizzazione brusca della cellula.

Presso di noi Lucatello (1901) e poi De Luca (1907), svelarono le proprietà citolitiche del siero antileucemico ottenuto previa sensibilizzazione degli animali di laboratorio. Goliacy (1923) ha dimostrato il rapporto diretto fra la quantità di siero antileucemico inoculato (preparato secondo i dettami della immuno-sensibilizzazione), e l'entità della leucolisi, potendo le dosi basse non provocare variazioni leucocitarie apprezzabili e limitare anzi la loro attività ad una semplice precoce mobilizzazione di elementi. Nel 1921 Lindtröem e nel 1926 Spat e Höder hanno stabilito la presenza nel sangue di conigli trattati con globuli bianchi di cavie, di sostanze litiche verso i globuli antigene in presenza di complemento. Entriamo quindi da questo periodo nel concetto di esaminare le particolari proprietà da attribuirsi ai sieri leucolitici. Però, nella poca conoscenza che abbiamo circa le leucolisine, assai più difficile a studiare tecnicamente che non le emolisine artificiali, in genere siamo costretti a conglobare numerosi agenti litici, fisici, e chimici capaci di indurre in vivo, in via spontanea o artificiale, una variazione in diminuzione del tasso leucocitario.

Leucolisine naturali si produrrebbero e sarebbero dimostrabili nel siero di sangue, secondo Caronia e Auricchio, durante la reazione leucocitaria digestiva e sarebbero causa della fase leucopenica digestiva (primo periodo); si tratta di leucolisine alimentari legate ai prodotti di scissione della dige-

stione delle albumine alimentari per Caronia e Auricchio (origine esogena), mentre Krolunitsky sostiene l'origine splenica riflessa di esse, come frutto di una vera e propria secrezione interna (origine endogena). Dimostrato è anche un vero processo leucolitico durante la crisi emoclasica (Manoukhine, Krolunitsky, Fiesseinger) per opera di leucolisine che distruggono in vitro i globuli bianchi del malato e che sono inibite dal riscaldamento a 65°. Del pari, nello *choc* vaccinico, la fase leucopenica dimostrata da Gay, e Claipode, Jobling, Galhorn, sarebbe legata al potere leucocitolitico dimostrabile a carico del siero di sangue nei vaccinati (Jemma e Auricchio, Di Cristina e Caronia), parallelamente al decorso della leucopenia.

Non mi soffermo a considerare quelle leucolisine endogene che sono legate alla liberazione dei fermenti leucocitari (endoleucolisine), i quali, da che un primo nucleo di globuli bianchi attaccati e disfatti ad opera di un agente leucolitico in senso stretto, si versano dal torrente circolatorio possono contribuire a completare, affrettare, mantenere la leucolisi e la leucopenia (Villa); dopo una distruzione massiva leucocitaria possono espletare in secondo tempo, per proprio conto, un ulteriore processo leucolitico a carico di globuli residui integri o variamente debilitati.

Di fronte a questi dati raccolti nella letteratura, relativamente scarsi ma autorevoli, che prospettano la possibilità di una citolisi specifica squisitamente selezionata, noi ci troviamo ad indagare i caratteri, i termini morfologici, di questa leucolisi ed il particolare decorso biologico della immunizzazione antileucocitaria sperimentale, il suo valore specifico nella teoria e nella pratica.

Alcuni fatti fondamentali siamo tenuti a riferire:

1) produzione di sieri antileucocitari, particolarmente antileucemici, negli animali e loro effetti in vivo;

2) alcune caratteristiche dell'antigene leucocitario e del siero antileucocitario;

3) morfologia della leucolisi specifica;

4) caratteri di stretta specificità dei sieri leucolitici ed eventuale estensione aspecifica della leucolisi a varii ceppi leucocitari normali e patologici;

5) proprietà di autoantigene dei leucociti leucemici.

***

Abbiamo ottenuto sieri antileucocitari specifici iniettando nel coniglio globuli bianchi normali di cavia, umani normali e di soggett leucemici, sia per via endovenosa che per via sottocutanea, seguendo le tecniche suggerite da Lindstroem. Piazza, Ritossa, ecc. che corrispondono ai principi della sensibilizzazione immunitaria. Le modalità di questa sensibilizzazione non differiscono in sostanza da quelle che si seguono per la produzione di emolisine artificiali, sol che occorre un trattamento alquanto più prolungato. I leucociti vengono sterilmente isolati senza l'uso di sostanze anticoagulanti che esercitano un'azione sempre tossica verso le cellule ematiche, specie sulla attività dei loro fermenti, sfruttando la possibilità di defibrinare il sangue antigene, e quindi isolarne i globuli, mescolando direttamente il campione prelevato con soluzione fisiologica in alta proporzione (1:20). Con pronti e ripetuti lavaggi si ottiene con questo mezzo la separazione della massa solida del sangue ed ulteriormente per centrifugazione è possibile isolare e prelevare lo strato lucocitario che sovrasta quello eritrocitico. La stessa tecnica di prelevamento venne adoperata per la sensibilizzazione antileucocitaria sperimen-

tale negli animali e nei leucemici e per lo studio morfologico e quantitativo della leucolisi.

La sospensione leucocitaria fresca, ridotta nella proporzione di 1:10 di soluzione fisiologica, venne inoculata per via endovenosa nel coniglio in proporzione di 1 cc. per 250 gr. di peso, ogni 5 giorni, per 8-10 volte; per via sottocutanea se ne iniettavano invece 3 cc. ogni 100 gr. di peso, ogni 7 giorni, per 10-12 volte. I leucociti umani normali o patologici provenivano sempre dallo stesso soggetto per lo stesso animale immunizzato

Ottenuto un siero sufficientemente leucolitico, saggiato in vitro, colla tecnica che esporrò, nella progressione del tasso acquisito, si sacrificava l'animale raccogliendo sterilmente e infialettando il siero. Durante il trattamento, trattandosi di animali giovani, si osservavano variazioni dell'accrescimento, nel senso di un relativo arresto della crescita e del peso, elevazioni di temperatura, reazioni leucocitarie a tipo neutrofilo, quali ha messo in evidenza Ritossa nelle sue ricerche sperimentali sui sieri leucolitici.

Ottenemmo n. 2 sieri leucocitari antiumani, n. 2 sieri leucocitari anticavia, n. 3 sieri antileucemici.

Il siero antileucocitario verso la cavia, inoculato in vivo per via endoperitoneale produce una diminuzione progressiva del tasso leucocitario di partenza attraverso vere e proprie crisi leucolitiche immediate che si svolgono entro 3-6 ore dalla inoculazione, le quali benchè seguite ed annullate in parte da una leucocitosi reattiva conseguenziale, riducono stabilmente la percentuale della serie grànulocitica, residuandone una linfocitosi relativa e poi assoluta marcata. Un esempio caratteristico del decorso della leucolisi specifica provocata dal siero anticavia ottenuto nel coniglio lo prospetta la grafica seguente.

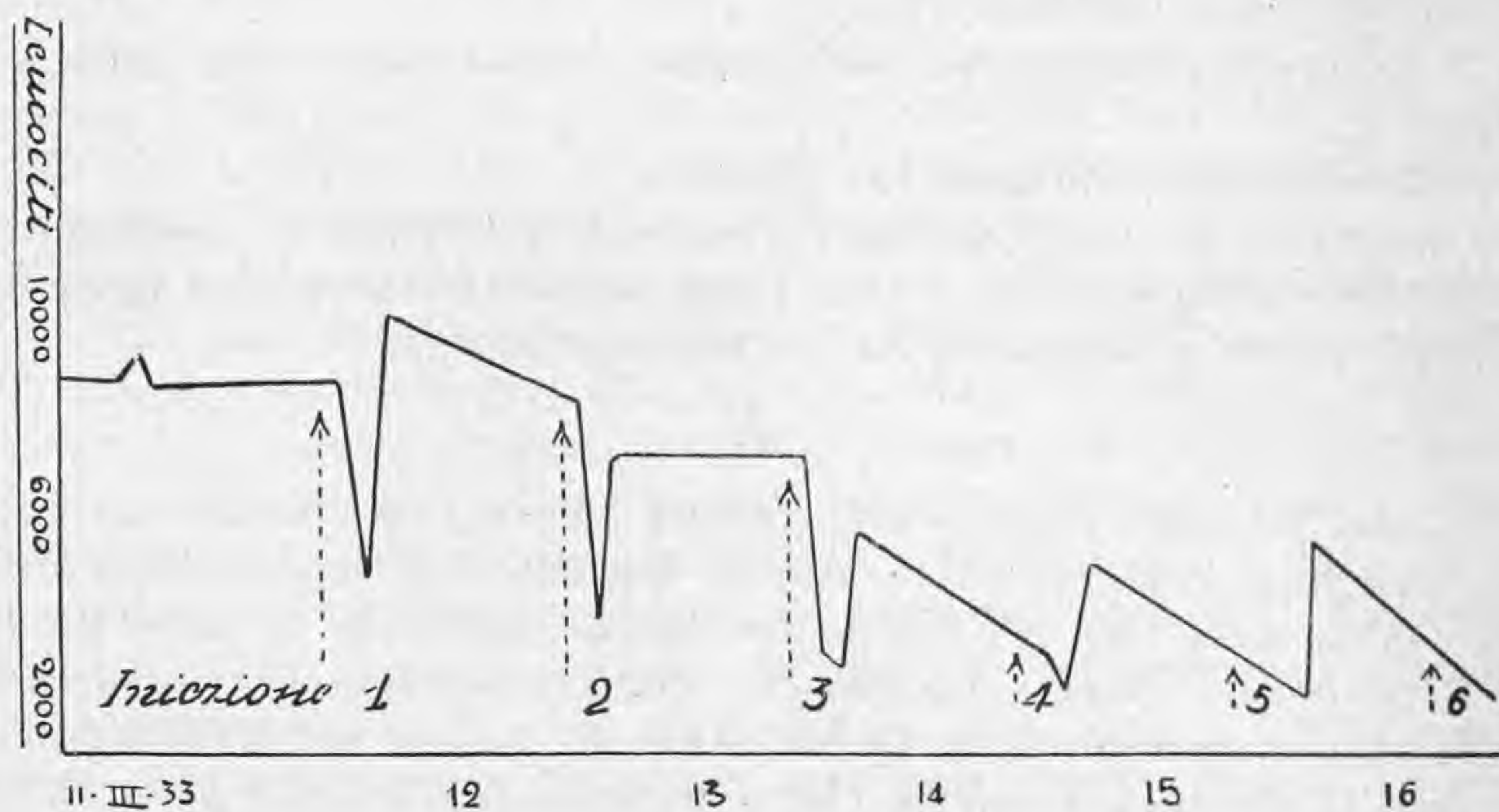



Fig. 1.

Tengasi presente che il siero normale di coniglio, inoculato nella cavia, provoca invece una leucocitosi reattiva costante. Lo stato leucopenico prolungato che si verifica dopo 6-8-10 inoculazioni è accompagnato da anoressia, deperimento, talora fenomeni emorragici; insistendo nel trattamento possiamo avere convulsioni e collasso. Questi fenomeni tossici dipendono forse da una contemporanea attività del siero antileucocitario anche verso altre cellule dell'organismo, come lo dimostrano i reperti anatomo-istologici. Da ciò si dedurrebbe che la specificità antileucocitaria va entro certi limiti considerata.

I fenomeni tossici potrebbero in gran parte evitarsi adoperando siero eterologo (Ritossa), cioè ottenuto con sensibilizzazione da parte di un antigene di animale eterologo rispetto a quello che verrà inoculato a scopo leucolitico, il quale conserva la proprietà leucolitica al di fuori della tossicità generica, essendo quindi portatore di leucolisine non strettamente specifiche.

***

Inconfutabilmente dimostrata da queste ricerche è dunque la possibilità di produrre leucolisine specifiche, genericamente antileucocitarie. Gosio e Piazza hanno indagato se la proprietà leucolitica di sieri antileucocitari antileucemici, ottenuti sperimentalmente, fosse più squisitamente selezionata nella sua attività ed, in base ad alcune ricerche, hanno avanzato l'ipotesi che i leucociti leucemici potessero considerarsi come elementi abnormi, come leucociti atipici anche dal punto di vista immunologico, capaci cioè di una proprietà antigenica a sè, più strettamente specifica. Su questa base infatti, mediante le autoleucoiniezioni nei leucemici, con opportuna tecnica, si riescono a provocare crisi leucolitiche a tipo di sensibilizzazione ed a svelare, come le attuali ricerche dimostrano, nel siero dei soggetti trattati, in fase relativamente leucopenica, una marcata riduzione del potere leucoconservatore verso i globuli leucemici.

Anche in vivo la leucocitolisi leucemica massiva, così frequente ad osservarsi nelle forme acute, ha un substrato umorale antileucocitario caratteristico. In una bambina affetta da leucemia subacuta ricoverata nel 1933 nel nostro Istituto, avemmo appunto occasione di svelare una spiccata attività leucolitica in vitro del siero di sangue durante una fase leucopenica terminale.

L'apprezzamento dell'attività di un siero leucolitico sia col metodo dei conteggi seriati nei miscugli siero-leucociti (1), sia deducendolo dallo studio morfologico della leucolisi in campo chiaro o meglio scuro (2) riesce assai delicata e va soggetta ad alcune critiche. In ogni modo, sulla guida delle caratteristiche fondamentali e costanti con le quali la distruzione leucocitaria biologica specifica si compie e che sta per descrivere, abbiamo compiuto numerose ricerche crociate su miscugli di leucociti prelevati da soggetti normali e patologici, specialmente leucemici mieloidi. Queste indagini ci hanno

(1) Una sospensione di leucociti, preparata come abbiamo già detto, veniva distribuita in 6 provettine, nella quantità di cc. 1 per ogni provetta. Nelle prime 4 provette si aggiungeva il siero leucolitico a dose crescente: cc 0,4, cc. 0,6, cc. 0,8, cc. 1: nelle altre due provette, che dovevano servire da controllo, si aggiungevano cc. 0,4 e cc. 1 di siero di coniglio normale. In ogni provetta si riportava a cc. 2 la quantità di liquido con aggiunta di soluzione fisiologica ed in ciascuna di esse si praticava il conteggio dei globuli bianchi mediante l'apparecchio di Thoma-Zeiss. Le provettine ben chiuse, per evitare l'evaporazione, venivano quindi messe in termostato a 37° per 1 ora, dopo di che veniva ripetuta la conta. Dopo altre 5 ore di termostato si rifaceva una seconda conta dei leucociti. In tal modo ci era dato di rilevare il numero dei leucociti distrutti nelle singole provette contenenti il siero leucolitico dopo 1 e rispettivamente dopo 6 ore di termostato e di confrontare col numero dei leucociti contenuto nelle provette di controllo.

(2) Si preparano diluizioni sterili con sol. fisiologica di siero leucolitico fino al titolo 1:5 e una soluzione sterile in sol. fisiol. di globuli leucemici all'1 %. Una goccia di quest'ultima viene mescolata con tre gocce del siero diluito (saggiandone l'attività alle varie diluizioni). Viene allestito colla miscela un preparato in goccia schiacciata che è osservato a fresco su tavolino riscaldabile o meglio all'ultramicroscopio e seguito durante le tappe leucolitiche. Normalmente si ha una lunga sopravvivenza dei leucociti, ridotta dal contatto con sieri eterogenei; una vera e propria leucocitosi rapida si osserva soltanto dal contatto con sieri antileucocitari specifici molto attivi.

permesso di avanzare questo dato fondamentale, che cioè molti probabilmente *un optimum di specificità* i sieri antileucocitari antileucemici la esplicano verso il ceppo di provenienza dei leucociti, stabilendo che i sieri antileucocitari ottenuti con antigene normale, esplicano scarsissima attività verso i globuli leucemici e viceversa invece i sieri antileucemici ne esplicano una attiva verso i globuli normali. Invece un siero antileucocitario normale è quasi sempre altrettanto attivo su vari stipiti di leucociti normali ed altrimenti patologici.

Questo esaltato potere antigene e selezionabile dei globuli leucemici, risulterebbe teoricamente di qualche interesse, ma non possiamo per ora con esso vagare nelle più strane ipotesi patogenetiche.

Inoculando siero di coniglio antileucemico ottenuto secondo i dettami suesposti in un leucemico, si ottiene, se il siero è in proporzione sufficiente, vale a dire almeno di 1 cc. ogni 5 Kgr. di peso del soggetto inoculato, una crisi leucolitica immediata che segue in linea generale le direttive esposte per il siero anticavia e che è riassumibile nello esperimento seguente:

(Caso II)

leuc 380.000———6 h. dopo siero antileucemico leuc. 310.000———6 h. dopo siero antileucemico leuc. 225.000

Inoculando per controllo siero normale di cavallo non si hanno variazioni sensibili del tasso leucocitario.

Cioè riduzione del tasso leucocitario del 10-25 % entro 6 ore dalla ino-

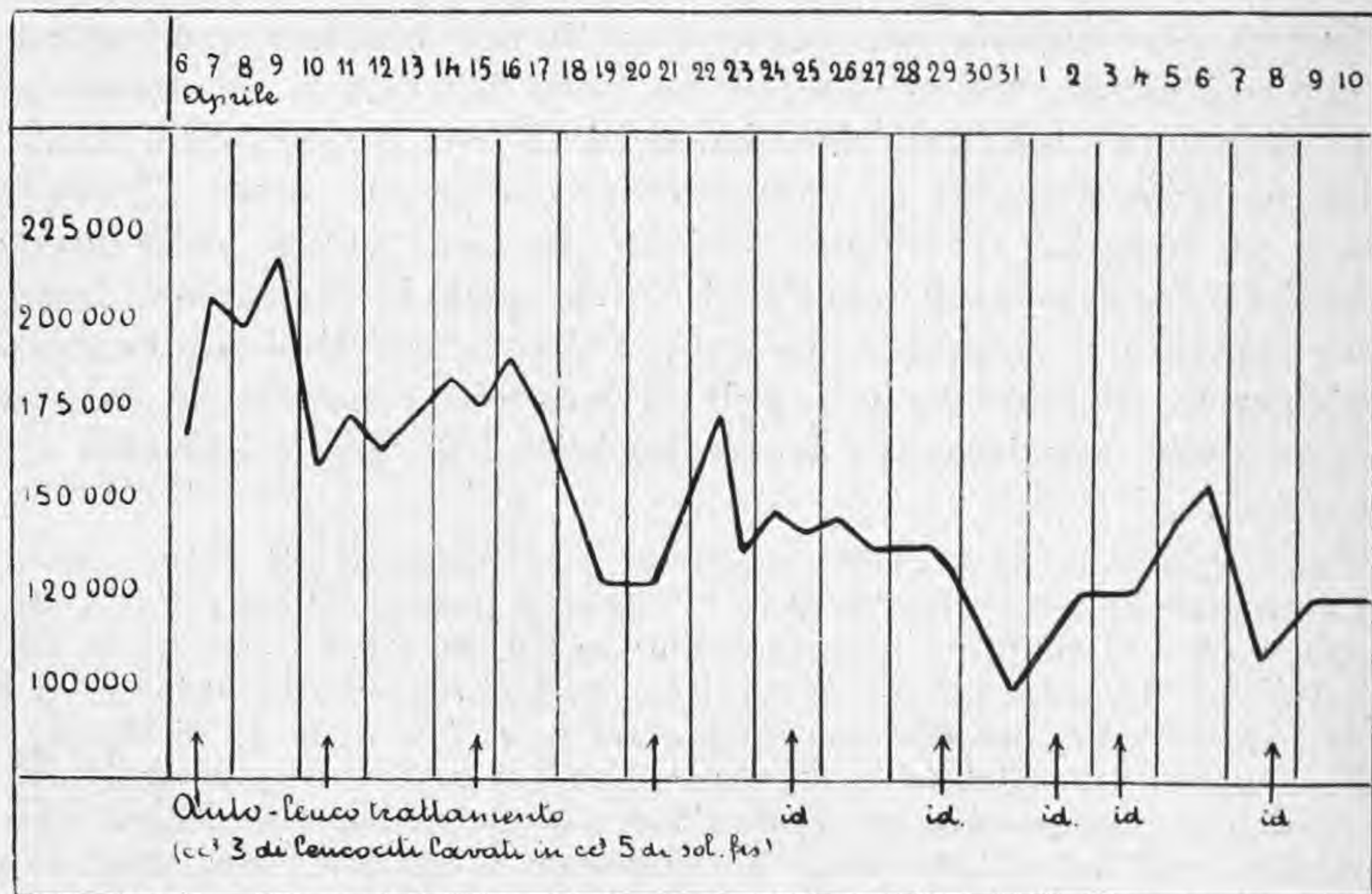



Fig. 2.

culazione e ritorno lento ad una cifra inferiore a quella di partenza, senza leucocitosi reattiva conseguenziale apprezzabile nelle successive 24 h.

Per contro cercando di sensibilizzare il leucemico usando come antigene leucociti omologhi, inoculati per via endomuscolare, otteniamo un comportamento differenziabile nel senso che, di solito, alla inoculazione segue un incalzo immediato del tasso leucocitario, in guisa di reazione o di semplice mobilitazione citoematica, di durata variabile (1-2 giorni o più, specie sull'inizio del trattamento), ma poi, in via scalare o alquanto critica, possiamo

giungere come nel nostro esempio seguente ad una riduzione abbastanza persistente della leucocitosi di partenza.

Le iniezioni dell'antigene leucemico vengono praticate a giorni alterni od ogni 4 giorni, regolandosi colla evoluzione del tasso leucemico, nella ora menzionata variabilità di comportamento sotto trattamento. Nelle prime 13-36 ore si verifica la leucocitosi immediata reattiva, cui segue un periodo nel quale si esplica la supposta attività leucolitica scatenata dal trattamento sensibilizzatore, e ciò di seguito per 6-10 inoculazioni consecutive fino a raggiungersi una cifra più o meno stabilizzata che difficilmente subisce sbalzi positivi o negativi ulteriori.

***

Le condizioni di attività dei sieri leucolitici preparati in via biologica sono menzionate qua e là nella letteratura con dati talora contrastanti. Così troviamo che vi sarebbero leucolisine inibite nella loro attività dal riscaldamento a 65° (Manoukhine, Krolunitski, Fiessinger), mentre Capps e Smith affermano l'esistenza di vere leucolisine composte di una sostanza termostabile ed una termolabile a guisa di complemento, che si distruggerebbe appunto a 65°-60°, ma che sarebbe rimpiazzabile e apportata anche quando a contatto col siero vengano messi leucociti freschi. Lindstroem appunto, riportandosi a questa concezione, per dimostrare in vitro l'attività leucocateretica del siero immune, aggiunge come complemento siero del soggetto in esame. Questi caratteri non contraddicono l'ipotesi di vere e proprie leucolisine, analoghe nel comportamento alle emolisine, con la quale opinione si accordano anche De Luca, Lucatello, Bozzolo, D'Ambrosio ecc. Senonchè pare dimostrato da nuove ulteriori ricerche che il siero leucolitico riscaldato a 55° per 50 perda in guisa permanente le sue proprietà antileucocitarie, nè le riacquisti con l'aggiunta di complemento. Seconlo Laschtschensko invece l'azione dannosa esplicata da un siero antileucocitario nei leucociti, veniva definitivamente annullata col riscaldamento a 60°. Conoscendo però che l'immunità si esplica anche con la produzione di sostanze chimiche o fermentative proteolitiche, noi possiamo ancora non discostarci dalla concezione immunitaria nella produzione di agenti leucolitici, e se si vuol sottilizzare che non è giustificato il termine di leucolisine perchè ricorda tropop da vicino le emolisine, coi loro caratteri specifici, potremmo accettare di classificarle piuttosto col nome di leucotossine.

Villa e Ponticaccia ritengono che le leucolisine possano essere rappresentate dai fermenti che originano dalla distruzione dei leucociti stessi, essendo essi termolabili a 80° e diminuiti soltanto nella loro attività dal riscaldamento a 55° per mezz'ora.

Anche l'attività leucolitica dei sieri di leucemici subacuti e acuti sorpresa in fase di crisi di distruzione leucocitaria, presentava nel caso da noi precedentemente citato, carattere di labilità assoluta di fronte al riscaldamento a 56° per un minimo di 50; al disotto di questa cifra il siero subiva semplicemente un'attenuazione delle sue proprietà leucolitiche. In ogni caso non si verificava riattivazione per aggiunta di complemento.

Dalle nostre ricerche risulta che un siero svolgente attività leucolitica può essere conservato a lungo sterilmente (oltre 2 mesi per quello da noi preparato in via biologica) e che permane ugualmente attivo indipendentemente dall'aggiunta di complemento (salvo le riserve da farsi in questo senso circa l'apporto di esse da parte dei leucociti freschi); la sua attività di attenua

con riscaldamento a 40° per 40', mentre si distrugge quando la temperatura oltrepassa i 45° per 30', quasi che al disopra delle temperature febbrili massime, si verifichi labilità delle proprietà litiche del siero stesso.

Non possiamo perciò parlare di ambocettore leucolitico raffrontabile all'ambocettore emolitico ed è su questa base che Ckristian propose di adottare piuttosto il termine di *leucotossine*. Senonchè le leucotossine chimiche non si distruggono col calore e tanto meno richiedono per essere attive l'aggiunta di complemento, mentre le leucotossine biologiche spontanee o su base artificiale, così come i fermenti di natura proteolitica, si distruggono col calore.

Le nostre ricerche dimostrano, tuttavia che se sono soltanto rese ipoattive da un riscaldamento insufficiente a distruggerle, possono essere rafforzate nella loro attività per l'aggiunta di siero fresco. In ogni modo l'intervento di una azione complementare nella riattivazione della leucolisi è difficile a scindere, perchè i leucociti freschi, anche se lavati, messi a contatto col siero conservato ed inattivato, contengono sempre enzimi e sono avvolti da un'atmosfera a valore complementare. Da ciò la difficoltà di discriminare la duplice costituzione delle leucolisine avvisata da Capps e Smith.

Forse non tutti gli agenti leucolitici sono riportabili alla stessa natura e agiscono con le stesse direttive; la necessità di separare le leucolisine dalle leucotossine, la natura chimica, biologica, o di fermenti che le possono rappresentare, nonchè i risultati variabili ottenuti dagli AA. nello studio dei caratteri degli agenti leucolitici sono riportabili a questo concetto.

È certo poi che un'azione leucolitica brusca, iniziata da leucolisine biologiche, fa sì che i leucociti massivamente distrutti, liberino ulteriormente dei fermenti proteolitici attivi i quali prolungano l'attività leucocateretca già iniziata (Villa).

*
* *

Nello studio morfologico della leucocateresi in vitro occorre prendere in esame sopratutto alcuni tipi leucocitari che elettivamente vengono attaccati dal siero leucolitico artificiale. Mi riferisco sopratutto ad elementi mononucleati a tipo mielocitario e metamielocitario che si prestano più evidentemente allo studio graduale delle *alterazioni prelitiche*. Gli elementi fondamentali su cui basa l'osservazione « a fresco » della lisi leucocitaria sono costituiti essenzialmente: 1) dall'immobilizzazione dell'elemento; 2) dal rilievo del contorno globulare nelle successive sue modificazioni, dal comportamento delle granulazioni perifericamente disposte al nucleo una volta interrotto il contorno globulare; 3) dallo scoppio globulare con interruzione, in uno o due punti, del bordo cellulare; 4) dal rigonfiamento nucleare, dalla sua eliminazione globale, talora più raramente dal suo disgregamento parcellare.

Riassumo i caratteri del fenomeno nella descrizione seguente, riguardante globuli bianchi isolati da un leucemico mieloide immersi in siero antileucemico mieloide ottenuto in via di sensibilizzazione nel coniglio, nella proporzione di 1:5 con soluzione fisiologica.
a titolo elevato (intendi specifico verso lo stipite impiegato come antigene,

Il leucocita che viene posto a contatto con siero antileucocitario omologo verso il quale è cioè sicuramente attivo), osservato il campo convenientemente riscaldato, mostra presto una immobilità assoluta e dopo qualche tempo una specie di riduzione di volume, avviene cioè come una *contrazione* nel volume globulare (fig. 2) per cui il contorno cellulare acquista come una fine *festonatura*, una ondulatura più o meno serrata caratteristica (fig. 3). Non tutti i globuli hanno uguale sensibilità e si modificano con queste diret-

tive e nello stesso tempo, ve ne sono numerosi che anchedopo contatti prolungati col siero immune antileucocitario, conservano una morfologia invariata o si arrestano alle prime fasi litiche mostrando appena una lieve irregolarità di contorno; quasi tutti invece osservati sempre a temperature adatte perdono ogni mobilità. Sono fra i più resistenti in linea generale quelli che hanno più scarso protoplasma. La percentuale di elementi attaccati dal siero leucolitico varia da caso a caso, in genere il 30 % circa presenta rapide e

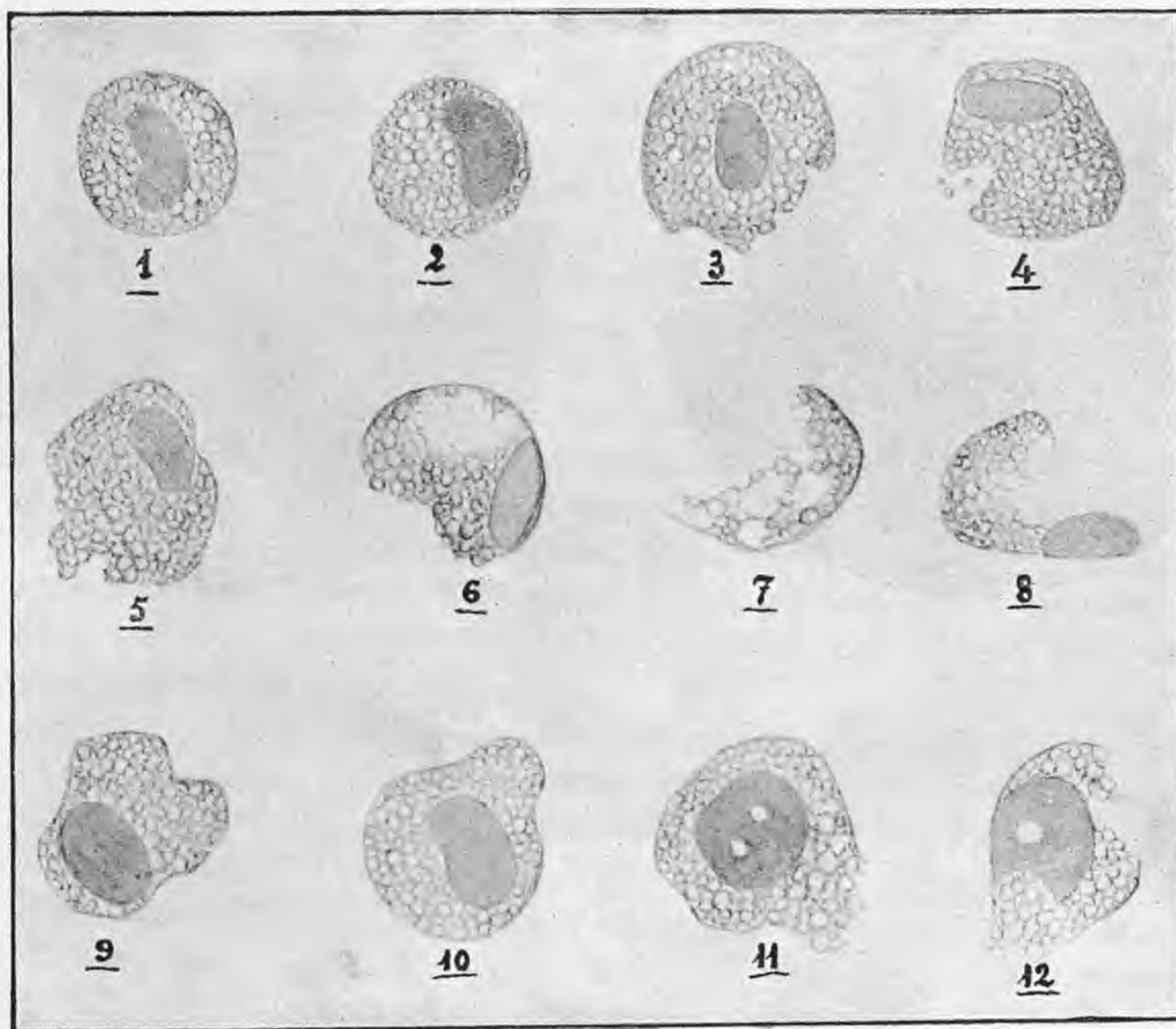



Fig. 3.

spiccate note litiche. Questa percentuale di cellule, più facilmente aggredita dal siero, fa ritenere come probabile che il siero antileucocitario risulti più attivo verso elementi già costituzionalmente, o per cause patologiche di molteplice natura, resi labili, diminuiti nella loro vitalità, ma ancora vitali. Tanto è vero che globuli bianchi isolati e conservati mano a mano più a lungo sterilmente a 37°, i quali osservati direttamente mostrano una struttura perfettamente conservata, vanno incontro sempre più rapidamente all'azione antileucocitaria del siero, mostrando una spiccata sensibilità litica rispetto ai globuli freschi pienamente e vitali; così, per elementi conservati morfologicamente integri per oltre 24 h e che possiamo considerare aver raggiunto un certo grado di devitalizzazione attraverso la sopravvivenza in vitro, la distruzione totale può avvenire nel corso di un'ora appena, per così dire a tappe morfologicamente affrettate, la dove inizialmente impiegava circa 6 ore.

Ulteriormente il leucocita in lisi attraverso una erniosità che lo deforma (fig. 9-10) e che ha punto di partenza da una delle festonature del contorno su menzionate, la quale prende mano mano proporzione maggiore, subisce

una interruzione di contorno (fig. 4), mano a mano i bordi liberi si aprono e nell'apertura createsi si immettono i granuli rifrangenti (fig. 11) che affiorano e sporgono poi in massa o in lunghe catene a guisa di coda sfumata granulare. Questa fase della disgregazione può essere rapidissima, avvenire cioè come uno scoppio globulare con interruzione di contorno in più punti (fig. 12) in modo da residuarne un detrito cellulare amorfo granulare e pla-

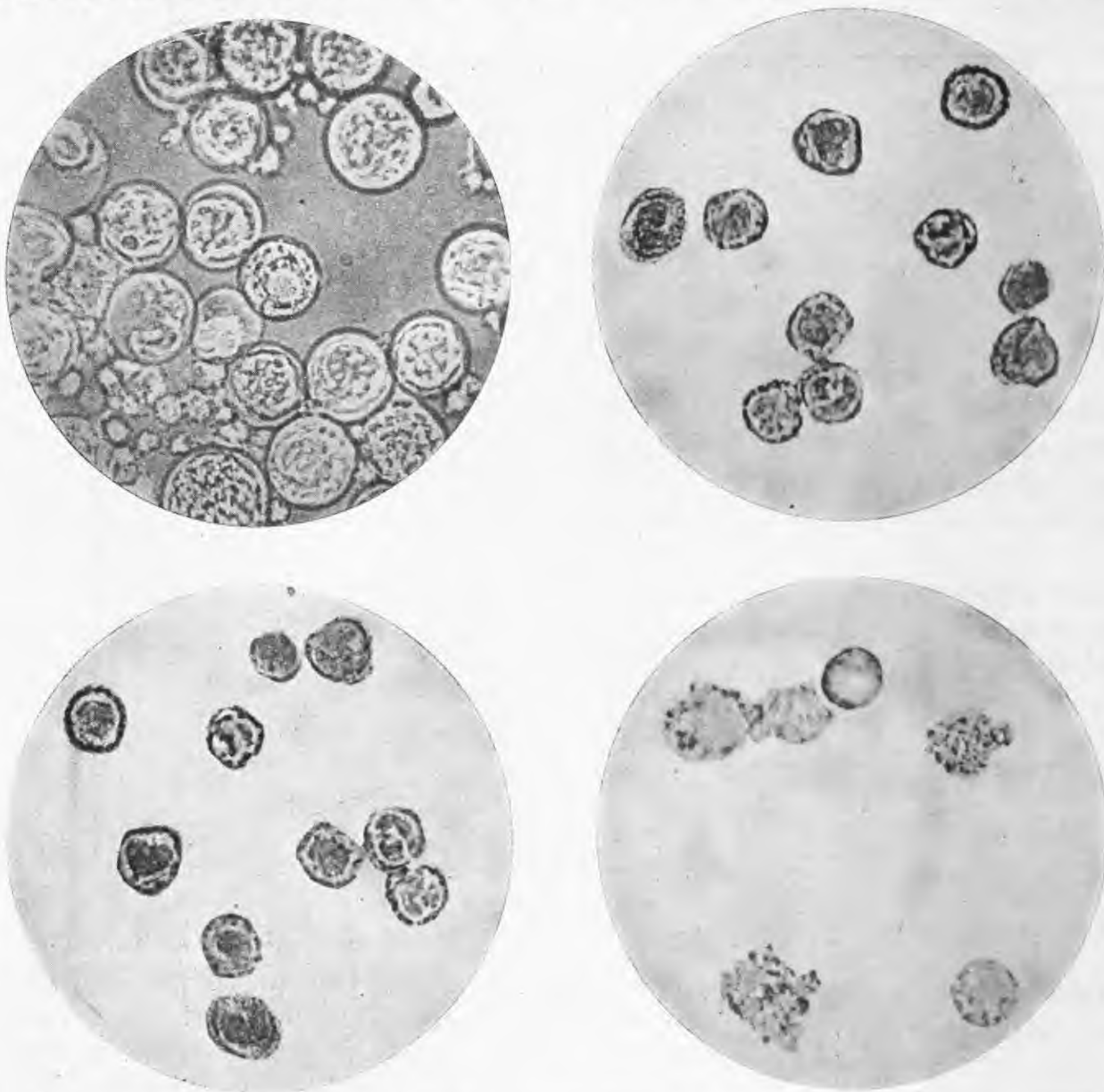



FIG. 4. — Fasi della leucolisi biologica: contrattura, festonatura, disfacimento cellulare (15'-60') dall'allestimento della miscela siero antileucemico + leucociti leucemici.

smatico in cui è visibile il nucleo più o meno deformato e rigonfiato (figure 2-6-8).

Per distanziamento dei bordi cellulare interrotti si può avere un ampliamento a ferro di cavallo dell'elemento con svuotamento del contenuto cellulare in massa, così che il limite cellulare è ancora riconoscibile con una linea ampiamente curva rifrangente, a semiluna che ospita residui endoleucocitari (figg. 7-8).

Con la interruzione del bordo esso viene di solito a perdere la fine sinuosità festonata dianzi descritta, cioè allo stato di contrazione cellulare segue uno stato di rilasciamento che corrisponde alla fase di rigonfiamento descritta da taluni **AA.**

Queste osservazioni nella loro evidenza sono elettive di sieri antileucemici mieloidi omologhi nel senso che provengono da sensibilizzazione verso antigene leucocitario dello stesso malato; sono spiccate però anche in genere verso leucociti leucemici e verso leucociti umani normali, mentre che, sieri antileucocitari umani normali (antigene di soggetto normale) sono scarsamente attivi in vitro verso leucociti leucemici. Ecco forse un argomento che differenzia ulteriormente, a traverso la specificità antigenica e la resistenza litica suddetta, il leucocita patologico leucemico da quello normale fisiologico.

Conclusioni.

I fatti fondamentali che vengono controllati o posti in luce dalle presenti ricerche sono:

1) la facoltà di provocare sieri antileucocitari eterologhi negli animali, secondo le leggi della sensibilizzazione immunitaria e particolarmente la produzione, con questa tecnica, di sieri antileucemici molto attivi. Non è possibile con mezzi attuali, dosare esattamente l'attività di un siero leucolitico ottenuto in via biologica, ma abbiamo dei criteri sperimentali che possono orientarci sul titolo leucolitico raggiunto. In specie la rapidità con la quale si svolgono le tappe morfologiche della leucolisi in vitro e l'entità numerica dei leucociti distrutti nell'unità di tempo utile nelle miscele opportunamente allestite (siero-leucociti), sono indice del valore leucolitico di un siro antileucocitario;

2) il carattere di preponderante, ma relativa, e non stretta specificità di detti sieri verso lo stipite leucocitario antigene, potendo un siero leucolitico anticavia essere attivo anche, sebbene in molto minor grado, verso leucociti di altri animali (topo, uomo);

3) gli attributi dei sieri leucolitici, che si scostano da quelli dei sieri emolitici, in quanto, almeno per quelli da noi studiati, non sembrano essere costituiti da un ambocettore termostabile ed una sostanza termolabile, come da alcuni AA. si è ritenuto dimostrato. Pertanto non esplicano la loro attività soltanto in presenza di complemento (pur tenendo presente la eventuale azione complementare che esercita l'atmosfera leucocitaria cui vengono mescolati) e si distruggono col riscaldamento a 45°-50° per un'ora;

4) la squisita sensibilità dei sieri antileucemici provocati nel coniglio, attivi in vitro e in vivo con spiccata elezione verso i leucociti leucemici, ma con altrettanta attività verso leucociti umani normali od altrimenti patologici, a differenza dei sieri antileucocitari umani che, come risulta dalle prime ricerche di orientamento, sembrano riescire scarsamente attivi verso i leucociti leucemici;

5) la particolare morfologia con la quale si svolge in vitro la leucolisi provocata in via biologica che permette di seguirne la evoluzione (a differenza della morfologia dell'emolisi che ancora sfugge alle indagini) e di differenziarla dalla leucocateresi di altra origine (leucotossine chimiche, batteriche, roengenlisine);

6) la proprietà di autoantigene dei leucociti leucemici e il potere litico che acquista il siero del malato dopo un congruo trattamento autoleucocitario a tipo sensibilizzante, onde la possibilità di influenzare con questo mezzo il tasso lauco-emico dei leucemici.

RIASSUNTO.

Provocati negli animali da esperimento in via immunologica sieri antileucocitari, particolarmente antileucemici, molto attivi, viene indagata la loro azione in vitro ed in vivo, rispettivamente con uno studio morfologico differenziale della leucolisi da leucolisine biologiche e rilevando l'influenza che tali sieri esercitano sul decorso della leucocitosi normale e leucemica.

D'altra parte il concetto di una *vaccinazione* antileucocitaria, entro certi limiti e con determinati caratteri intesa, può essere sostenuta nelle leucemie per le proprietà di autoantigene capaci di svolgere i lucociti patologici propri di questa condizioni morbosa.

Gli attributi biologici presentati da sieri leucolitici risultano di speciale interesse nella distinzione tra emolisine, leucolisine e leucotossine.

BIBLIOGRAFIA.

ALLARIA. *Dell'azione delle tossine batteriche sui tumori e sul sangue leucemici.* La Clinica Medica Italiana, 1902, pag. 751.

AUBERTIN. *Traitement de la leucémie myeloïde par le beonzol.* Journal méd. français, 1922, n. 10, pag. 445.

AUBERTIN e BEAUJARD. *De l'action des rayons X sur les myélomatoses.* Archives des maladies du coeur, du sang et des vaisseaux, Paris, mai 1903.

BECLARE et BULLIARD. *Variations leucocytaires dans la leucémie myéloïde sous l'influence des rayons de Roentgen? Rapport de sensibilité des différents éléments à l'action de ces rayons. Echelles de sensibilité.* Soc. de Radiol. Méd. de Paris, avril 1909.

BIANCHI. *L'azione del benzolo sul sangue e sugli organi ematopoietici.* Archivio di Scienze Mediche, 1915, vol. 83.

CAPPS e SMITH. *Iniection of human leucolitic serum in a case of leukaemia.* Journal exper. med., 1907.

CARONIA e AURICCHIO. La Pediatria, fascicolo 24, 1920.

DELEZENNE. *Sérum antileucocytaire.* C. R. Académie des Sciences, 1900.

DE LUCA. *Azione del siero di sangue negli individui sottoposti a Roentgenterapia.* Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini, 1907, vol. VI.

FERRATA. *Le Emopatie.* Soc. Editrice Libraria, Milano.

FORTI CLARA. *Ricerche fisiologiche sui leucociti sopravviventi.* Archivio di fisiologia, 1926.

FUNK. *Serum Antileucocytaire.* Centralblatt für Bakteriol., vol. 27, 1900.

GAVIATI. *Sulle alterazioni morfologiche e degenerative del sangue di animali sottoposti ai raggi X, studiate col metodo della colorazione vitale.* Haematologica, 1920, pag. 273.

GOODMANN H. *Le leucotossine nei sieri normali.* Journ. of infectious Diseases, mars 1908.

GOOLIACY JEAN. *De l'action du benzéne, du torium X et d'un sérum leucolytique sur les leucocytes et sur la fragilité leucocytaire. Recherches expérimentales et cliniques.* Bordeaux, 1929.

GOSIO. *Comportamento della curva leucocitaria nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue.* Policlinico, Sez. med., 1929.

JEMMA. *Sul comportamento delle leucolisine in alcune malattie infettive dell'infanzia e sulla loro genesi.* Pediatria, 1920.

JOLLY. *Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la leucémie.* Comptes rendus de la Socété de Biologie, Paris, 8 gennaio 1897.

ID. Traité tecnique d'hématologie, 1923.

LINDSTROEM. *Expériences sur les animaux de traitement par le sérum leucolytique. Essai de traitement des maladies du sang par un sérum spécifique.* Acta medica Scandinavica, Supplementus XXII, 1921.

ID. *Lo studio sperimentale sui sieri mielotossici. Tentativi terapeutici nella leucemia mieloide.* Ibid., 1927.

LUCATELLO. *Di un siero leucolitico antileucemico.* Atti del Congresso di Medicina Int. 1920.

MANOUKHINE. *Sur les leycocytolysines et les antileucocytolisynes.* C. R. de la Soc. de Biologie, Paris, 31-5-1913.

MANOUKHINE, FIESSINGER, KROLUNINTSY. Revue de Médecine, 1912.

MARTINES PEREIRA. *Contributo de estudi do trattamento das leucemias pelo benzol.* Lisbona, 1921.

OËTTINGER, SAUPHAR, FIESSINGER. *Des anémies et des processus leucolitiques survenants dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique.* Archives des maladies du coeur, 1910, n. 5.

OLLINO. *Influenza dei raggi X sugli elementi ematici in vivo ed in vitro.* La Clin. Med. Ital., 1915, pag. 373.

PIAZZA. *Ricerche sulla leucolisi spontanea e provocata nei leucemici. Tentativi di autoemotrattamento.* Policlinico, Sez. Med., 1930.

PONTICACCIA. *L'avvelenamento sperimentale con benzolo in rapporto alla leucolisi normale e parologica?* Giornale di Clinica Medica, 1923.

PONTICACCIA e BRIGUGLIO. *Il potere leucolitico del siero di sangue in varie contingenze morbose.* Società medica di Parma, luglio 1923.

RITOSSA. *Le leucolisine nei processi immunitari e nutritivi.* La Pediatria, fasc. 3, 1925.

SINDONI. *Sulla presenza di leucolisine nel sangue di ammalati con leucopenia.* Pediatria, 1918.

VILLA. *Ricerche sul siero di sangue dei leucemici sottoposti a Roentgenterapia e benzoloterapia.* Biochimica e terapia sperimentale, 1921.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DEGLI OSPEDALI DI ROMA.
Direttore: Prof. A. NAZARI.

Calcolosi pancreatica generalizzata del dutto di Wirsung e delle sue diramazioni.

Prof. dott. PAOLO MARICONDA.

La calcolosi o litiasi pancreatica è un avvenimento patologico alquanto raro ed è molto difficile diagnosticarla in vita, onde occorre spesso soltanto come reperto di autopsia, come per il caso di cui è cenno nel presente lavoro. E noto che una calcolosi del pancreas può esser causa di disturbi generali, inducendo nell'organismo modificazioni in rapporto all'alterata attività endocrina dell'organo. Kaufmann enumerando alcuni casi di calcolosi pancreatica e del dotto di Wirsung dice che essi calcoli hanno volume variabile da un grano di sabbia ad una noce, raramente sono lisci più spesso drusiformi, moriformi, allungati o cilindrici a volta ramificati raramente a faccette in generale di colore biancastro, di consistenza molle o più spesso dura in generale multipli (centinaia) rarissimi i calcoli solitari. I calcoli di consistenza dura sono formati da uno scheletro organico principalmente da carbonato e fosfato di calce. Sulla patogenesi è detto che possono svilupparsi in seguito a catarro dei dotti escretori e stasi consecutiva della secrezione ciò che viene negato da alcuni autori.

Come conseguenza si possono avere distruzione del parenchima glandolare, indurimento fibroso dell'organo, diabete nel 50 % dei casi, suppurazione e formazione d'ascessi, ectasia del dutto, talora formazione di cisti e talora necrosi del tessuto adiposo, come nei casi di Dieckhoff e Welch citati da Möckel.

E noto altresì che la litiasi pancreatica può associarsi a quella biliare e viceversa.

Per la storia dirò che la bibliografia sulla litiasi pancreatica comincia dal 1600 con un caso di Panarol ricordato da Graaf nell'Opera omnia di Padova del 1627 e da Lieutand nella historia anatomica medica, poi per quasi un secolo circa non si parlò più di calcolosi pancreatica. Infatti solo nel 1758, se togli un caso pubblicato dal Bonet nel 1700, furono pubblicati i casi del Morgagni, del Galeazzi e del Grednig, ma nessun capitolo sulla calcolosi fu scritto sui libri di anatomia patologica fino al 1819 quando nel trattato di Baille comparve qualche cenno con riferimento a qualche caso.

Sulla fine del secolo scorso poi la litiasi pancreatica formò oggetto di qualche piccolo capitolo dei trattati di patologia, ed anche di patologia veterinaria (casi di Merklin, Baillie, Conradi, Pemberton e Wolaston).

Biette e Cadet si limitarono solo a parlare nel loro trattato di rarità di sindromi pancreatiche, nè altri contributi furono apportati da altri autori; anzi in qualcuno dei trattati dei più autorevoli patologi del tempo quali Cruveilhier e Eulenburg nel capitolo dei calcoli non si accenna affatto a quelli pancreatici; mentre Jaconaut Dufresin e Ancelet dettero nel 1854 notizie precise sulla costituzione dei calcoli. Virchow e Recklinghausen, pubblicarono i loro casi molto prima di quelli osservati dal Seegen e delle osservazioni del Lanceraux, ma le osservazioni più frequenti avvennero dopo il 1880 con i casi Baumel, Wodroff, Foleston, del Lanceraux ancora e del Seegen, del Brunet, del Capparelli, del Frejou, di Galeazzi, Lichtheim e di Murnich, Verardini, Minier, ecc.

Nel 1897 poi Giudiceandrea pubblicava due casi di calcolosi del pancreas studiati nell'Istituto di anatomia patologica di Roma.

Nel primo caso si trattava d'un contadino di 55 anni, affetto da infezione malarica, che aveva avuto qualche febbre con brividi nei giorni precedenti al suo ingresso all'Ospedale, che non accusava dolori in alcuna parte del corpo, ma era molto deperito.

Il giorno dopo dell'ingresso cadeva in coma e durante la notte decedeva.

All'autopsia fu riscontrato oltre la tumefazione splenica ed epatica da infezione malarica cronica, il pancreas aumentato di volume e di consistenza con dilatazione notevole del condotto di Wirsung, circa 15 volte più del normale, con pareti ispessite, con incrostazioni calcaree, con numerosi calcoletti di dimensioni diverse da un cece ad un granellino di sabbia, di colorito gialliccio, friabili, di forma irregolare, alcuni aderenti alle pareti, altri liberi nel lume del condotto.

L'esame microscopico fece notare aumento del connettivo intorno ai lobuli glandolari con infiltrazione di detto connettivo, cioè con reperto di pancreatite interstiziale.

L'esame chimico. batteriologico, confermò trattarsi di calcoli di fosfato e di carbonato di calcio senza alcun reperto batteriologico. Nella storia del soggetto si seppe soltanto dai parenti che questi soleva lamentarsi di tanto in tanto di dolori addominali e che durante gli attacchi dolorosi aveva qualche volta diarrea ed aumento della saliva, che per quanto il soggetto non fosse stato bevitore, era divenuto forte mangiatore negli ultimi tempi, e che però non aveva avuto aumento nella quantità delle urine emesse giornalmente.

Dell'altro caso l'autore riferisce una storia più dettagliata di cui è cenno anche nel caso ricordato dal Marchiafava a proposito di una tesi di laurea. Anche in questo secondo caso del Giudicendrea furono studiati i calcoli pancreatici chimicamente e batteriologicamente, oltre allo studio di una cisti del condotto e alla necrosi pancreatica a piccoli focolai con pancreatite concomitante. Batteriologicamente, esaminato il liquido delle cellette del calcolo, che non aveva in questo caso un nucleo organico centrale fu trovato un liquido contenente numerose forme di cocchi e di bacilli di varia forma e grandezza. In questo secondo caso era associata una calcolosi biliare. Oltre a questi, nello stesso istituto in altra epoca a noi più vicina, furono notati da Marchiafava

altri casi di cui qualcuno formò oggetto di tesi di laurea, come si è detto già (caso Apolloni) e che io ricordo perfettamente nel periodo del mio assistentato.

In uno di essi si trattava di diabete pancreatogeno monoglandolare in una giovane di 20 anni, malata da circa un anno, con deperimento depressivo, debolezza, fame, sete intensa, con poliuria (3-4 litri nelle 24 ore) e con glicosuria abbondante (6,7 %). La giovane era stata anche operata di cataratta, due o tre mesi prima della morte si manifestarono segni di tubercolosi polmonare bilaterale, con formazione di caverne.
La morte avvenne in marasma. All'autopsia del cadavere fu confermata la tubercolosi polmonare ulcerosa bilaterale, con glandole peribronchiali integre. Fegato di superficie liscia, non debordante, impicciolito, di colorito intensamente ocraceo, reni ingranditi con degenerazione glicogenica delle anse di Henle.
Il pancreas era lungo cm. 12 ed era convertito in un canale a pareti anfrattuose a superficie liscia dello spessore di 1-2 cm., contenente un liquido sieroso torbido con arenula calcarea. Nelle anfrattuosità erano piccoli calcoli a superficie ineguale, egualmente friabili, uno biancastro, come un cece friabile, di aspetto calcareo fu ritrovato nella regione della testa del pancreas, nell'interno del condotto principale.
Nelle sezioni in varii punti della parete della cisti, nella quale si era convertito il pancreas per l'occlusione calcolosa, in mezzo al tessuto connettivo, con numerosi vasi sanguigni dalle pareti ispessite, e nervi, si ritrovavano residui di tessuto pancreatico. In alcune parti il tessuto glandolare propriamente detto era scarso, mentre le isole di Langerhans erano conservate e ben manifeste; di queste se ne vedevano talora due, tre e anche più, ravvicinate di varia grandezza, ciò che dimostra che erano sopravvissute al tessuto glandolare. In altri punti si vedevano residui di tessuto glandolare con aumento connettivale fra gli acini e i condottini, le cui pareti erano spesse e contenevano masse ialine ed epiteli sfaldati. Vi erano estese zone delle pareti ove non si vedeva che tessuto connettivale sclerotico. Nel fegato di colore ocraceo si notava una intensa pigmentazione emosiderinica degli endoteli e delle cellule di Kupfer, delle quali alcune erano necrotiche, altre in mezzo alle granulazioni e i bastoncelli di pigmento lasciavano vedere il nucleo.
L'esame istologico del tessuto pancreatico residuale dimostrò la presenza del tessuto acinoso glandolare alterato e sclerotico e di parecchie isole anche ben conservate e voluminose fin dove mancava il primo. Questa particolarità istologica è degna di essere notata, ricordava Marchiafava, perchè alle alterazioni conseguenti alla legatura sperimentale dei condotti escretori si è data importanza per il giudizio sulla sede della funzione endocrina del pancreas: cioè, o negli acini glandolari o nelle isole.

Nel caso da me osservato su un migliaio di autopsie eseguite dal gennaio 1932 ad oggi, si trattava di una donna (P. A.), di 60 anni, ricoverata in Ospedale il 20-12-33 e morta il 14-1-34, che dall'anamnesi risultava non avere mai avuto nè gravidanze, nè aborti, nè malattie gravi. Circa una ventina di giorni prima dell'ingresso in Ospedale aveva notato edemi agli arti inferiori progressivi e poi aumento di volume del ventre accompagnato da dolori addominali non molto forti, non aveva mai avuto febbre, nè vomito, ma era stata colpita da grave e progressivo dimagramento. Era stata discreta bevitrice di vino.
All'esame obbiettivo presentava: condizioni generali gravi, aspetto emaciato, sensorio integro. Edemi agli arti inferiori e all'addome con segni di meteorismo, polso ritmico, valido, frequente. Lingua rossa, non dispnea.
Polmoni: nulla di notevole all'ascoltazione.
Cuore debordante lievemente a destra. Toni netti.
L'esame delle urine dava albumina e zucchero presenti, con scarsi cilindri ialini nel sedimento centrifugato, azotemia 0,40 ‰. R. W. negativa.
Eseguite la paracentesi il giorno 30 dicembre, furono estratti tre litri di liquido leggermente torbido, con Rivalta negativa. Il fegato, malgrado il vuotamento, non si palpava. Persistettero gli edemi malgrado i cardiocinetici somministrati.
Ad un altro esame del torace fu notato lieve ipofonesi alla base di destra. Si eseguì la puntura esplorativa del torace e si estrasse del liquido sieroso che dette Rivalta negativa.
La radioscopia del torace fece rilevare: diaframma sollevato, opacità rilevante come da versamento pleurico, cuore non ingrandito.
Il giorno 11-2-34 comparve febbre con brivido, da 37°,4 a 38°, a tipo remittente, fino al 13. Il giorno 13 stesso le condizioni generali si fecero estremamente gravi, la pressione si abbassò da 140 a 110 e così la temperatura a 36° ed il 14 avvenne la morte.

La diagnosi clinica fu la seguente: Cirrosi epatica, stato cachettico, grave anasarca, broncopolmonite.

L'autopsia eseguita 24 ore dopo la morte dette il seguente risultato: Cadavere denutrito, anasarca degli arti inferiori, modica idrope, ascite. Media aterosclerosi iperplastica e calcifica dell'aorta. Cuore atrofico bruno (gr. 290). Aderenze fibrose bilaterali. Enfisema, congestione ed edema polmonare. Fegato gr. 930 con aumento del connettivo interstiziale diffuso. Calcolosi del dutto di Wirsung e di tutte le sue ramificazioni. Angioite cronica con sclerosi diffusa e atrofia secondaria gravissima del pancreas.

Sezionato il duodeno, la papilla del Vater appare più rilevata che normalmente e al sommo di essa si vede l'apertura di sbocco dei condotti corrispondenti di ampiezza normale. La maggior rilevatezza della papilla appare al tatto, determinata dalla presenza di un calcolo incuneato della grandezza di un grosso seme di limone con l'estremità appuntita corrispondente allo sbocco della papilla e non occludente lo sbocco di essa dal quale con la pressione della cistifellea non usciva la bile. Aperto a monte il dotto di Wirsung questo appare in tutta la sua lunghezza enormemente dilatato e ripieno di calcoli di varie dimensioni ravvicinati tra loro con l'aspetto ordinario dei calcoli pancreatici. Circonferenza del Wirsung nel pezzo cm. 2.

Anche le ramificazioni del Wirsunghiano appaiono in tutta la estensione dell'organo più o meno notevolmente dilatate e ripiene anch'esse di calcoli di dimensioni minori.

Dei calcoli alcuni sono liberi, altri specialmente dei dotti minori aderiscono intimamente alla superficie interna dei canali. Attorno al dotto Wirsunghiano e alle sue ramificazioni si vedono scarsi residui di tessuto pancreatico, che ha perduto l'aspetto lobulato caratteristico ed è ridotto a noduli di varia grandezza circondati da denso tessuto connettivo fibroso e da abbondante tessuto adiposo.

Normalmente pervie le vie biliari. Il fegato atrofico (gr. 900) con segni di epatite cronica interstiziale con degenerazione grassa.

Esame istologico. — Nelle sezioni trasverse a tutto spessore del pancreas si vede nel centro di queste la sezione del dotto di Wirsung dilatato in vario grado con deformazione del lume limitato da una parete di tessuto connettivo fibroso senza traccia dell'epitelio della mucosa di rivestimento. Diametro del Wirsung nelle sezioni cm. 0,5.

Nei punti in cui la parete aderiva ai calcoli contenuti nel dotto, tale connettivo appare necrotico e sfrangiato per l'avvenuto distacco artificiale del calcolo, e necrotico con infiltrazione calcare. Il dotto Wirsunghiano appare circondato da tessuto connettivo fibroso e adiposo nello spessore del quale si vedono: le diramazioni del dotto stesso ripiene tutte fino alle più piccole da concrezioni calcari e da calcoletti, scarsi residui di tessuto pancreatico che ha perduto completamente il caratteristico aspetto poligonale che hanno in sezione gli acini glandolari. Tali residui hanno invece ad angoli acuti una figura rotondeggiante e sono circondati da anelli di tessuto connettivo fibroso sclerotico. I residui di tessuto glandolare hanno perduto completamente la caratteristica struttura acinosa e non sono riconoscibili in essi nè i canalicoli, nè gli acini, nè gli isolotti di Langerhans. Gli epiteli glandolari notevolmente diminuiti di dimensione e gravemente alterati nella loro forma appaiono riuniti in cordoni, in tubuli e in alveoli pieni, allontanati gli uni dagli altri dal connettivo interstiziale aumentato e molto più compatto del normale. In alcuni acini glandolari l'atrofia del tessuto epiteliale glandolare va oltre fino alla scomparsa quasi totale o totale e alla sostituzione di tessuto connettivo fibroso. In alcune sezioni del corpo manca completamente il tessuto glandolare pancreatico e sono conservati soltanto i canalicoli escretori fino alle loro diramazioni minori tutti privi dell'epitelio e ripieni di concrezioni calcari; alla periferia dei dotti si vede una infiltrazione parvicellulare infiammatoria cronica.

Nel fegato ci sono i segni di lieve epatite interstiziale periportale con estesa grave infiltrazione grassa delle cellule epatiche e modico ispessimento della capsula di Glisson.

Nella milza si vedono le trabecole in preda a processo sclerotico lieve con ispessimento della capsula.

Nel rene ci sono i segni di lieve sclerosi renale di origine arteriosclerotica con focolai di infiltrazione parvicellulare con jalinosi di alcuni glomeruli e atrofia di altri.

L'interesse del caso descritto è dato dalla calcolosi generalizzata di tutte le diramazioni del dotto pancreatico. Non si trattava come nel maggior numero dei casi descritti di un unico o di pochi calcoli occludenti il dotto Wirsunghiano in corrispondenza o in prossimità della papilla con la massima dila-

lazione a monte diffusa o cistica del dotto, ma delle formazioni dei calcoli in tutte le più piccole diramazioni del dotto, che apparivano come fossero state iniettate con gesso. Dalle sezioni a tutto spessore dell'organo prelevate per l'esame istologico è stato necessario per poterle sezionare al microtomo di asportare meccanicamente con la punta di un ago per evitare la decalcificazione, le concrezioni calcaree dalle diramazioni del dotto alle pareti delle quali in massima parte aderivano intimamente.

Questa calcolosi così generalizzata deve essersi stabilita nell'organo primitivamente e non secondariamente alla presenza di un calcolo occludente in corrispondenza dell'orificio della papilla come nel maggior numero dei casi descritti finora. Tale calcolosi generalizzata ha dato origine alla graduale chiusura di tutte le ramificazioni del dotto pancreatico, che insieme ad un processo di angioite e periangioite cronica ha determinato le gravi alterazioni regressive distruttive del parenchima glandolare e la grave sclerosi del connettivo interstiziale.

Dal punto di vista fisiopatologico, considerando la gravissima distruzione subita dal tessuto pancreatico, va rilevata la mancanza di gravità del diabete ad essa consecutiva, poichè l'ammalata non presentò durante la sua degenza che una scarsa glicosuria intermittente.

RIASSUNTO.

L'autore dopo aver accennato alla storia della calcolosi pancreatica con la citazione dei primi casi osservati nei secoli scorsi, accenna anche ad alcuni casi più recenti e descrive un caso di litiasi pancreatica generalizzata fino alle più piccole diramazioni del Wirsunghiano, facendo rilevare dal punto di vista fisiopatologico la mancanza di gravità del diabete quantunque esistessero gravi alterazioni regressive e distruttive nel parenchima glandolare e grave sclerosi del connettivo interstiziale.

BIBLIOGRAFIA E OPERE CONSULTATE.

Kaufmann. *Trattato di anatomia patologica.* Ultima edizione.
Regnier de Graaf. *Opera omnia.* Padova, 1667.
Traité de l'affection calculeuse du foie et du pancreas. Paris, 1871.
Angelet. *Etudes sur les maladies du pancreas.* Paris, Savy, 1864.
Verardini. *Malattie del pancreas,* 1882, pag. 42.
Graaf, op. cit. *De succo pancreatico,* pag. 585. Padova, 1667, Lieutaud.
Opera omnia, tomus tertius Patavii MDCCLXV, Epistola LXVIII, 1, 2.
Baillie. *Anatomia patologica,* tomo 2°, pag. 78, Venezia, 1819.
Rubino. *Trattato di pat. e terapia medica.*
Journal de Médec. de Bordeaux. Cit. da Nimier.
Der Diabetes mellitus, 2 Auf., Berlin,, 1875.
Capparelli. *Pancreas e diabete* Lettera al prof. Cantani. Morgagni, 1883, pag. 459.
Medical Chronicle, Manchester, 1892, pag. 367; Lancet, 14 avril 1894.
Freyan. *Diabetes infolge von Pankreassteinen.* Berliner klinische Wochenschrift, n. 6, 6 febbraio 1893, pag. 129.
Berliner klin. Wochschr., 19 febbraio 1924, pag. 187.
München. medizin. Wochenschr., n. 29, 1894.
Société de biologie de Paris, seduta del 27 febbraio 1895.
Archiv. f. die gesammte Physiologie von Pflüger, XXVI.
Société de Biologie, febbraio 1915.
Resoconto della Società di Biologia di Parigi; Gazz. degli Osp., 1914-1932.
Berliner klin. Wochenschr., 1892.
Il Morgagni, 1925.

GIUDICEANDREA. *Calcolosi del pancreas. Studi e ricerche.* Estratto dal « Policlinico », vol. III, M., a. 1896.
G. APOLLONI. *La litiasi pancreatica e il diabete zuccherino.* Policlinico, Sez. prat., 1920.
DIECKHOFF u. WELCH. Citato da MÖCKEL.
MÖCKEL. *Ueber Lithiasis pancreatica mit vier eigenen Fällen.* Frankf. z. Path., 24, 78, 1929.
BATTISTINI. *Pancreatite cronica con calcolosi pancreatica.* Giorn. R. Accad. Med. Torino, IV, s. 14, 317, 1908.
CARRIER M. *Lithiase pancreatique.* Lyon Méd., 99, Lyon, 1902.
FUCHS. *Choleliphiasis und Pankreasekrankungen* Dtsch. Med. Wschr, 1902, n. 46.
KEKÉR. *Über Erkrankungen des Pancreas unter besonderer Berücksichtigung der bei der Cholethiasis vorkommenden Pancreatitis cronica.* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 20, 45 1909.
FINNICUT P. *Pancreatic lithiasis with report of a case.* Trans. Assoc. Amer. Physicians, 17,81, F. Philadelphia, 1902.
LEABBÉ M. et. C. FITRY *Lithiase pancréatique et diabete avec dénutriction.* Bull. Soc. Med. Hôp., Paris, III, S., 29, 829 1910.
LEUSSAC M. *Contribution à l'étude de la lithiase pancréatique.* Thèse de Lyon, 1901.
MOYNITTAN A. *On pancreatic calculus with notes on a case.* Lancet, 1902, II, 355.
MÜLLER S. P. *A case of pancreatic calculus, stone removed by operation.* Proc. roy Soc. Med. Lond., 1911-12 o Sudg sect 131-136.
QUÉNU et DUVAL. *Pancréatite et lithiase biliare.* Rev. de Chirurg., 32-401, 1905.
ROSENTHAL MAX. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Lithiasis pancreatica.* Arch. Verdgsrk, 20, H, 6, 1914.
SIMMONDS M. *Lithiasis pancreatica.* Fortsch Röntgenstr, 30, 81, 1923.
TAYLOR I. G. *A case of syphilis of the pancreatic calculus in the duct.* Lancet, 2, 1816, 1909.
VIGOUROUX A. et NANDASCHER. *Lithiase pancreatique et diabète maigre chez un paralytique général.* Bull. Soc. Anat., Paris, 83, s., 10, 232, 1908.
ZEGAS G. *Beiträge zur Diagnostik der Lithiasis pancreatica.* Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir., 6, n. 21, 801, Zena 1903.
GASBARRINI A. *Pancreatiti acute e croniche.*
ZOIA L. citato da GASBARRINI.

IV.

OSPEDALI CIVILI DI BRESCIA

Del valore terapeutico della broncoscopia nelle bronchiettasie e negli ascessi polmonari[1].

Prof. A. PERONI
assistente Clinica Otoiatrica
R. Università di Milano.

Prof. L. PIETRANTONI,
direttore Reparto Otoiatrico
Ospedale Civile Brescia.

Dott. G. PITTIANI,
aiuto Divisione Medica
Ospedale Civile Brescia.

Il perfezionamento tecnico della broncoscopia, sia per quanto riguarda lo strumentario che le manualità di applicazione, che si possono dire ormai ben definite in tutti i loro particolari, ha fatto di questo metodo di indagine e di terapia un sussidio ormai indispensabile all'internista nella diagnosi e nel trattamento di molte affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio.

Le numerose pubblicazioni apparse sull'argomento in questi ultimi anni, specialmente in riviste straniere, ne sono una evidente dimostrazione. È superato ormai il periodo nel quale la broncoscopia era considerata una manovra di eccezione, eroica e pericolosa. Essa può oggi considerarsi un mezzo

(*) Il trattamento broncoscopico è stato praticato nel reparto oto-rino-laringoiatrico degli Spedali Civili di Brescia dai proff. PERONI e PIETRANTONI. I pazienti furono seguiti e studiati dal lato clinico dal dott. PITTIANI.

di indagine e terapia relativamente semplice e per nulla traumatizzante, talchè le sue controindicazioni si possono dire così ridotte da potersi considerare addirittura eccezionali (emottisi abbondante e recente, aneurisma aortico, tubercolosi polmonare evolutiva, certi casi di affezione pleuropolmonari e cardiopericardiche, dispnea grave e casi disperati).

Sola condizione indispensabile per la utile applicazione del metodo, è la padronanza sicura della tecnica da parte del broncoscopista, che deve organizzare quel servizio necessario di assistenza, di ambiente e di strumentario, che ogni Clinica e Ospedale dovrebbero oggi possedere.

Altro elemento indispensabile, naturalmente è la intima collaborazione fra internista, radiologo e broncoscopista. Certamente in materia molti preconcetti sono ancora da superare specialmente in determinati ambienti, e noi stessi li abbiamo incontrati e li incontriamo, ogni giorno, e per questo ci permettiamo di farne cenno. Alcuni internisti vogliono vedere nell'opera del broncoscopista, che, attraverso la visione diretta dell'albero tracheobronchiale può trarre degli elementi di diagnosi diretta e indiretta di molte lesioni dell'apparato respiratorio, una svalutazione dell'indagine clinica. Si tratta di un grave errore di apprezzamento. La broncoscopia, come la radiologia, non si può in alcun caso sostituire alla clinica, della quale rappresenta solo un sussidio, in molti casi indispensabile, ma sempre subordinato all'apprezzamento e alla valutazione dell'internista che deve chiedere l'esame broncoscopico a proposito e non deve pretendere da questo esame più di quanto esso possa dare. Come oggi non si può ammettere che per concetti ormai superati il clinico non si valga dell'opera del radiologo, così non si può più ammettere che per gli stessi errori di valutazione personale, egli non richieda il sussidio diagnostico e terapeutico delle varie specialità, nel caso particolare del broncoscopista quando questo possa dimostrare di avere la sufficiente tecnica e organizzazione per applicare il metodo senza danno del paziente.

D'altra parte l'internista deve sapere che la broncoscopia ha un campo di visualizzazione limitato, e non deve immaginare che il broncoscopio possa penetrare in cavità del polmone molto distanti dai bronchi secondari.

Dal reperto però ottenuto colla visione dei bronchi primari e secondarii si può trarre gli elementi di giudizio sullo stato del parenchima polmonare.

Il valore del broncoscopio nella patologia broncopolmonare può raffrontarsi a quella del cistoscopio nella patologia renale. Dall'indagine combinata dell'esame clinico, radiografico e broncoscopico ne risulta un complesso di dati di precisione diagnostica che un tempo era assurdo sperare, e oggi sarebbe più assurdo rinnegare. Mettiamo questo fatto all'attivo della tanto deprecata specializzazione che trova la sua ragione di vita rigogliosa solo quando lavora e studia in collaborazione intima colla clinica generale.

Un campo nel quale la tecnica broncoscopica, in un grande centro ospedaliero o in una clinica, può trovare la sua quotidiana applicazione, è certamente quello delle affezioni purulente broncopolmonari.

La larga applicazione della broncoscopia, in questo campo costituisce forse il lato nuovo e interessante dell'argomento. Nelle affezioni purulente tracheobronchiali, la broncoscopia completa l'esame clinico e radiologico, ci rende conto sull'esistenza e sull'esatta localizzazione di una suppurazione bronchiale o polmonare, e permette in alcuni casi di affermare la presenza di lesioni, che l'internista poteva sospettare (cancro, lesioni tubercolari, compressioni dirette e indirette dell'albero bronchiale, ecc.), senza contare i casi nei quali la broncoscopia può dimostrare in corpi estranei esogeni ed endogeni, la causa di una suppurazione.

In questo campo inoltre, la broncoscopia precisa le condizioni di drenaggio, l'estensione delle suppurazioni, la natura delle secrezioni. In presenza di lesioni suppurative bilaterali permette di valutare da quale lato l'affezione è più grave, consente il prelievo di materiale a scopo diagnostico e terapeutico, e, attraverso l'iniezione di mezzi opachi ci dà la possibilità della visione anatomica delle dilatazioni bronchiali e delle raccolte ascessuali.

Dobbiamo inoltre alla broncoscopia la conoscenza dell'importanza che l'ostruzione bronchiale di qualunque natura essa sia, ha sull'insorgere e svilupparsi di un processo suppurativo bronchiale e polmonare, come è stato diffusamente dimostrato dal Jackson anche nella sua recente relazione al congresso internazionale di Madrid.

Noi non troviamo per nulla esagerata l'affermazione del Jackson: *che ogni futuro progresso nella conoscenza di ogni fase delle affezioni polmonari e del loro trattamento, ci verrà dall'uso del broncoscopio, come aiuto alle ricerche cliniche e sperimentali nei bronchi e nei polmoni.*

Chi non è a perfetta conoscenza della tecnica e dei vantaggi della broncoscopia tende ancora, come ci è capitato di udire più volte da qualche internista, di confondere, per quanto riguarda le affezioni dell'albero bronchiale, il metodo broncoscopico con quello delle iniezioni endotracheali, eseguite con o senza controllo laringoscopico, dando la preferenza a quest'ultimo come più semplice e meno traumatizzante. La broncoscopia non ha che una lontana parentela col metodo delle iniezioni endotracheali. Il potere iniettare sostanze medicamentose nei bronchi non è che uno dei tanti vantaggi della broncoscopia, ma non certamente il più importante. *La broncoscopia agisce anzitutto per l'aspirazione delle secrezioni e la disostruzione dei bronchi di drenaggio della raccolta purulenta. L'installazione di medicamenti non è che un fattore secondario di guarigione.*

La *broncoscopia* è oggi all'ordine del giorno nelle diagnosi e cura delle affezioni dell'apparato respiratorio: in America da più anni, in Europa da minor tempo. Da due anni, negli Spedali Civili di Brescia, applichiamo il metodo su larga scala, sia a scopo diagnostico che terapeutico, cercando di trarne i maggiori vantaggi, e per crearci del problema una competenza personale, e per vedere, nei limiti delle nostre possibilità, di portare un contributo allo studio di alcuni punti ancora discussi, sia nel campo diagnostico che terapeutico.

Basta pensare ai criteri ancora molto disparati sulla qualità, sulla dose dei medicamenti da usarsi, che vanno dal lavaggio bronchiale, con quantità abbondanti (fino a 500-1000 cmc.) alle dosi minime delle più svariate sostanze usate per instillazioni, polverizzazioni, ecc. Presentiamo per ora le osservazioni fatte in una prima serie di ammalati riservandoci di trattare più diffusamente in altri lavori di alcuni lati particolari dell'argomento.

Ascessi polmonari subacuti.

Caso I. — M. Angelo di Brescia, meccanico, di anni 54.

Diagnosi: *Ascesso polmonare destro*.

La moglie è affetta da tubercolosi polmonare. Frequenti forme catarrali delle vie bronchiali, con abbondante espettorazione, esacerbantesi nella stagione invernale. Inizio della forma brusco: 8-II-1933. Entra in Ospedale, dopo 12 giorni di malattia. Viene posta la diagnosi di ascesso polmonare, e l'esame radiografico mette in evidenza una vasta cavità ascessuale a destra (vedi figura 1). Condizioni generali gravi, espettorazione abbondante, fetida. Fu tentato pneumotorace compressivo che non si potè eseguire. Il 19-III-1933 fu eseguita la prima broncoscopia: cioè 29 giorni dopo l'inizio della malattia.

Reperto broncoscopico: Mucosa tracheale patinata di pus denso, striato leggermente di sangue. All'altezza della biforcazione bronchiale si nota una netta differenza fra l'imbocco del bronco di destra e quello di sinistra. Il primo si presenta notevolmente ridotto nel suo diametro per la congestione e l edema della sua mucosa, che è sanguinante al contatto del tubo broncoscopico. Dai bronchi secondari esce pus commisto a sangue. Aspirazione; applicazioni locali sulla mucosa del bronco di drenaggio di soluzione di pantocaina e adrenalina e istillazione di 10 cc. di olio gomenolato al 5 %. Il malato dopo l'intervento si è sfebbrato e va migliorando. Il giorno 8/4 seconda broncoscopia e broncoaspirazione con fuoruscita di pochi cmc. di pus denso e poco fetido; iniezione di 10 cmc. di olio gomenolato al 5 % previa applicazione di soluzione di pantocaina e adrenalina.

Vennero successivamente praticate colla stessa tecnica altre tre broncoaspirazioni. Una radiografia (28129) eseguita 45 giorni dopo l'inizio del trattamento ha dimostrato la scomparsa della cavità ascessuale (vedi fig 2).

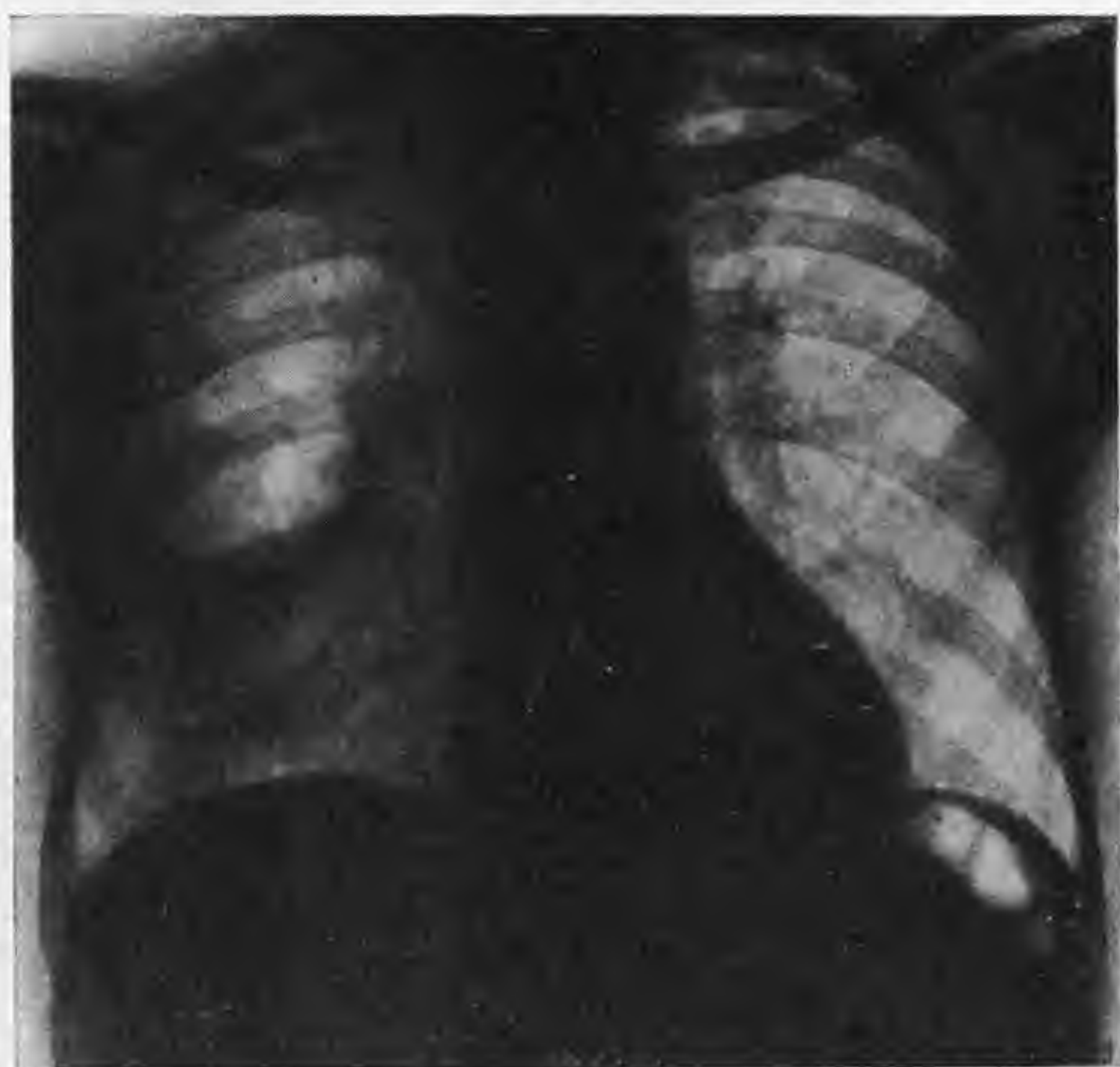



Fig. 1. — Caso N. 1. Vasta cavità ascessuale a destra. Esame radiografico eseguito prima del trattamento broncoscopico.

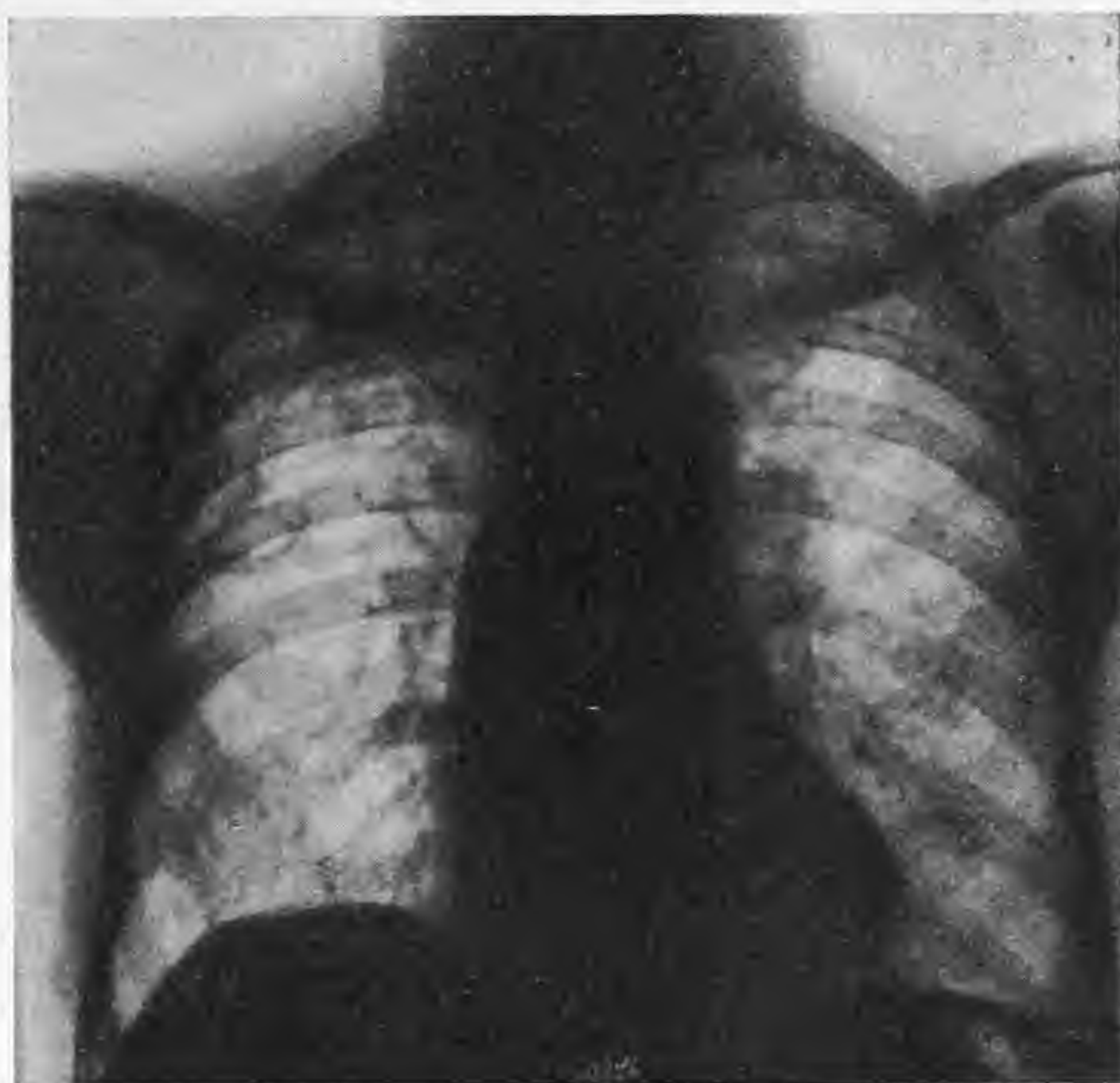



Fig. 2. — Caso della figura precedente a 45 giorni dall'inizio del trattamento broncoscopico. Scomparsa completa dei segni radiologici della cavità ascessuale.

Caso II. — Carlo C., contadino, di 51 anni, celibe, da Visano.

Diagnosi: *Ascesso polmonare sinistro.*

Entrato il 29-V-1933. È un caso di ascesso polmonare sinistro la cui origine daterebbe da un mese e mezzo circa: tosse. espettorazione fetida, prima scarsa, poi abbondante, a volte come vomica, febbre elevata con brivido. Il malato presentava di notevole, uno spiccato deperimento ed un colore pallido paglierino: mani con dita a bacchetta di tamburo. La radiografia del torace dimostrava una grande formazione cavitaria al lobo superiore sinistro contornata da una spessa zona di addensamento (vedi fig. 3). L'8 giugno, cioè dieci giorni dopo l'ingresso, prima broncoscopia. La mucosa tracheale è intensamente tumida e congesta. Superata la carena tracheale, all'altezza del bronco di sinistra si nota, una grossa granulazione mobile sotto i colpi di tosse, e sanguinante al tocco. Adrenalizzazione della mucosa e iniezione di 10 cmc. di olio gemenolato. Il 19-VI, seconda broncoscopia: scarsissime secrezioni in trachea e nel bronco sinistro. La parete laterale del bronco sinistro è notevolmente deformata e priva dei movimenti respiratori. Dopo la prima broncoaspirazione l'ammalato ha sensibilmente migliorato; l'espettorazione è diminuita la temperatura è caduta. Furono eseguite successivamente altre tre bronco-aspirazioni. Il 10-VII facemmo eseguire una radiografia del torace (29177) con reperto: assai ridotta la cavità ascessuale sinistra e l'addensamento circostante (vedi fig. 4). Dimettemmo l'ammalato clinicamente guarito il 22-VII dopo 55 giorni di degenza. Rivisto, il 30-VIII persisteva lo stato di guarigione clinica, con aumento di peso di 11 Kg. Il 14-II-1934 persisteva lo stato di guarigione clinica.

Fig. 3. — Caso N. 2. Formazione ascessuale nel lobo superiore sinistro.

Fig. 4. — Caso della figura precedente. Esame radiografico eseguito a distanza di 45 giorni dall'inizio del trattamento broncoscopico: scomparsa della cavità ascessuale. Persiste un lieve addensamento parenchimale.

Caso III. — Angelo F., di anni 56, da Mazzano, contadino.
Diagnosi: Ascesso polmonare sinistro.
Entra il 2-IX-1933. Presenta un ascesso polmonare sinistro che daterebbe da 20 giorni come malattia insorta in modo subacuto.

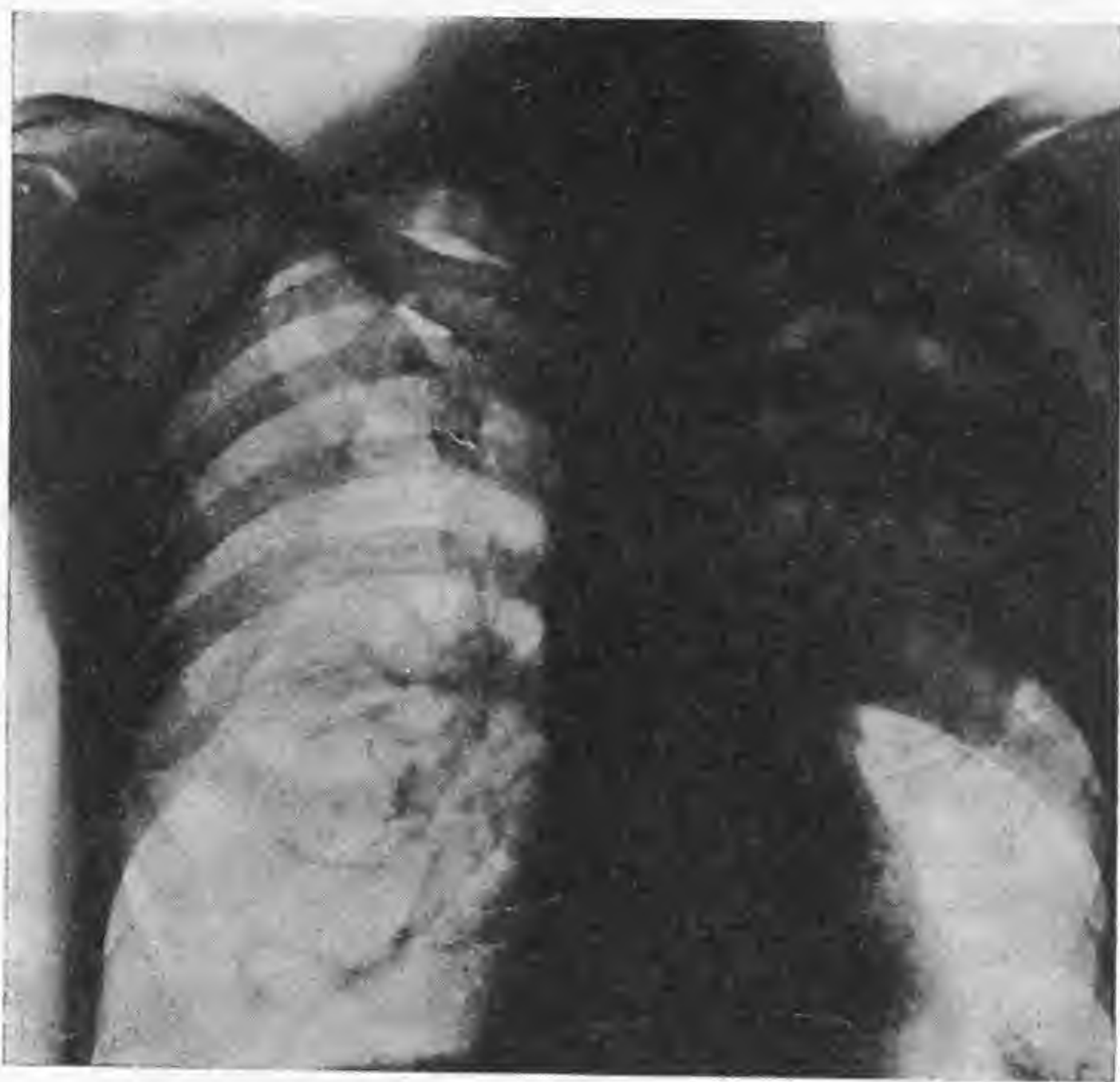



Fig. 5. — Caso N. 3. Doppia cavità ascessuale del lobo superiore sinistro, con spiccato addensamento del parenchima polmonare.

Fig. 6. — Lo stesso caso della figura precedente dopo circa tre mesi dall'inizio del trattamento broncoscopico.

Nega malattie precedenti. La radiografia del torace (29799) mostra: una doppia cavità ascessuale al lobo superiore circostante (vedi fig. 5). L'espettorazione oscilla tra i 300 ed

i 400 cmc. al giorno. Nel calice si divide nei tre strati: superiore schiumoso, medio purulento, inferiore sieroso. L'esame laringologico, presentando il paziente una voce afona, dà il reperto di una laringite catarrale cronica, con mucosa laringo-tracheale notevolmente congesta ed iperemica, specie nella regione ipoglottica. Il 13-IX, cioè dopo 11 giorni di degenza, prima broncoscopia con bronco-aspirazione: adrenalizzazione della mucosa ed iniezione di 10 cmc. di olio gomenolato al 10 %. Sotto anestesia pantocainica al 0,20 % rileviamo una mucosa laringotracheale lievemente congesta, in particolar modo nella regione ipoglottica e all'altezza dello sperone bronchiale; bronco destro normale. La mucosa del bronco sinistro invece appare notevolmente congesta ed edematosa per un tratto che va dall'inizio del grosso bronco ad un cm. circa al disotto del bronco del lobo superiore. La penetrazione del tubo broncoscopico nel bronco del lobo superiore è notevolmente ostacolata dalla presenza di un processo di infiltrazione ed edema della mucosa del bronco, che appare in alcuni tratti lievemente granuleggiante.

Il bronco però è mobile nei movimenti respiratori, il suo lume per quanto ridotto non appare deformato: da esso fuoriesce scarsa secrezione purulenta.

Un esame radiografico (29949) dimostrò: opacamento del lobo superiore sinistro (ascesso polmonare sinistro) diffuso, enfisema sottocutaneo e degli interstizi muscolari. In pochi giorni l'enfisema sottocutaneo regredì, come regredirono pure rapidamente i disturbi relativi.

Il 29-IX l'ammalato era notevolmente migliorato, l'espettorazione leggermente diminuita.

Alla distanza di una settimana venne eseguita una seconda broncoscopia, con bronco-aspirazione. Anestesia pantocainica con iniezione endotracheale di 5 cmc. di pantocaina al 0,20 %.

La mucosa tracheale si presenta notevolmente congesta senza traccia di secrezione purulenta: questa cominciò ad apparire quando si raggiunse il bronco di sinistra, che

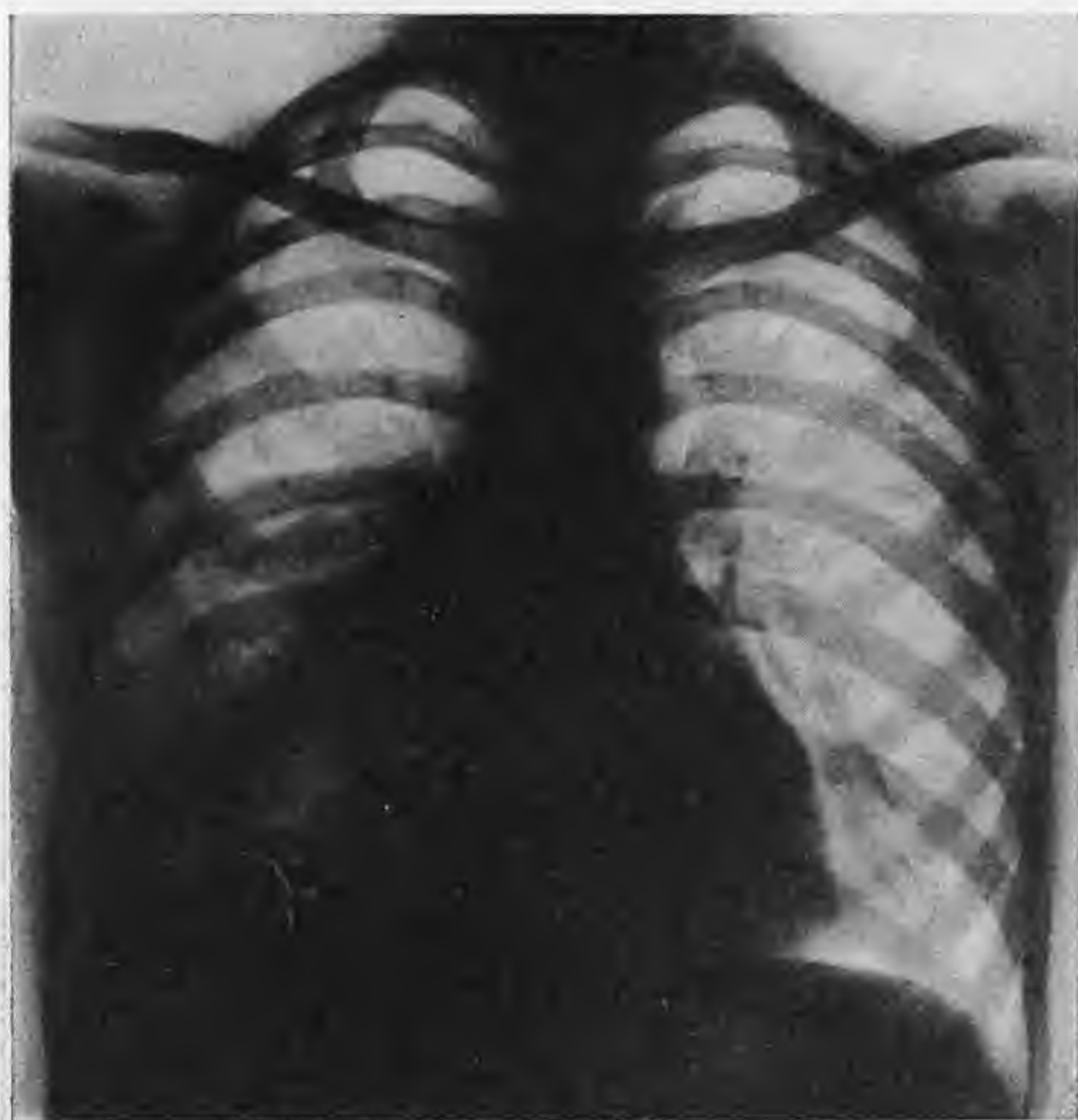



FIG. 7. — Caso N. 4. Processo ascessuale del lobo inferiore destro accompagnato da forte reazione parenchimale.

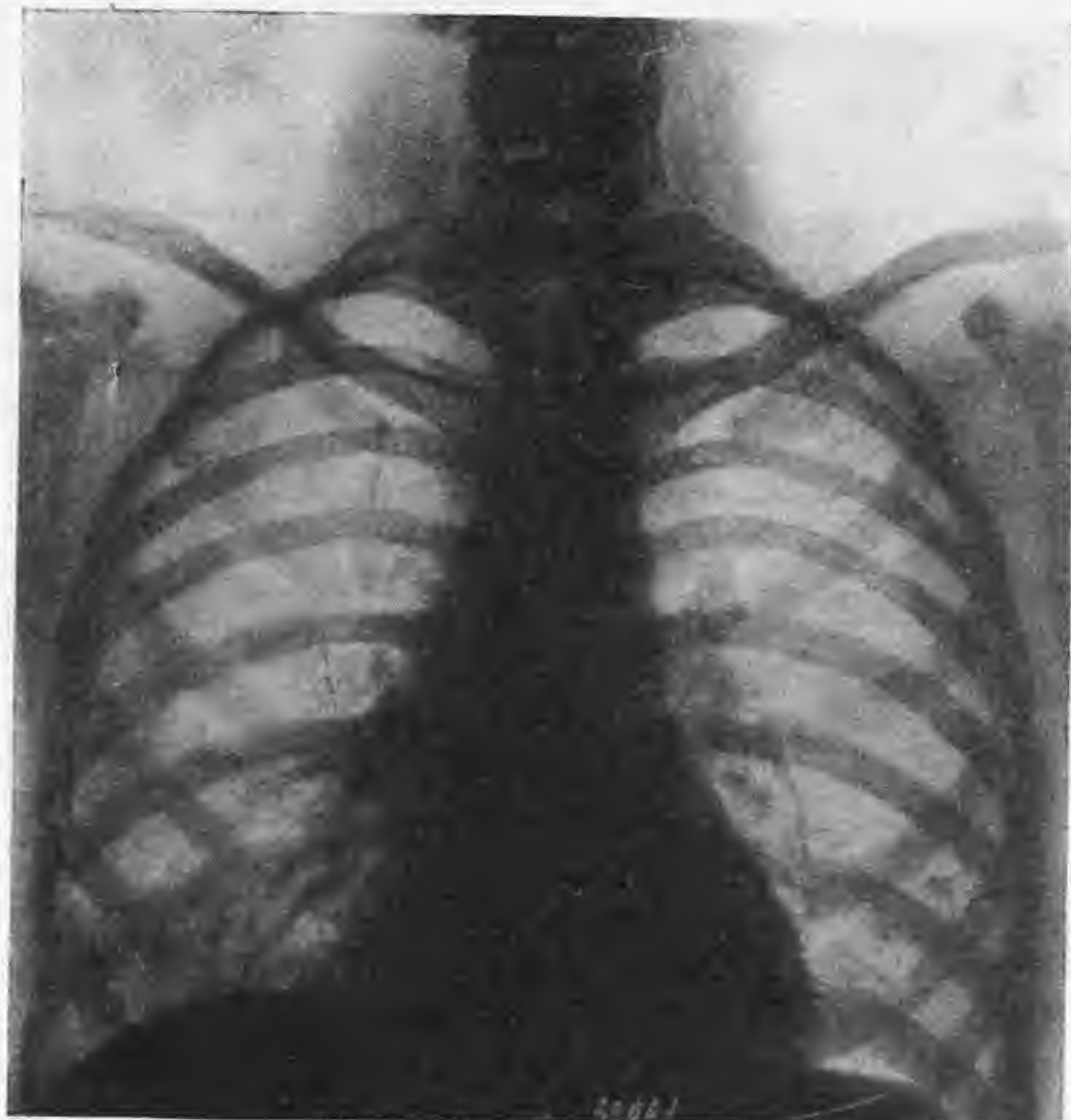



FIG. 8. — Lo stesso caso della figura precedente un mese dopo l'inizio del trattamento broncoscopico.

rappresentava la sua mucosa patinata di pus denso. In corrispondenza del bronco del lobo superiore si notava fuoruscita di scarsa secrezione purulenta che venne aspirata.

Iniezione di 15 cmc. di olio gomenolato al 10 %. Furono eseguite successivamente altre cinque broncoaspirazioni alla distanza di circa una settimana l'una dall'altra.

Un esame radiografico eseguito il 29-XII-1933 confermò quella guarigione clinica che già subiettivamente e obiettivamente si è resa progressivamente stabilita (vedi fig. 6).

CASO IV. — D. Maria, di anni 18, da Villanuova sul Clisi, filatrice.

Diagnosi: *Ascesso polmonare destro.*

Entra l'11-IX-1933 con un ascesso polmonare di destra, che sarebbe insorto subdo-

lamente un mese prima con febbre, tosse, espettorazione fetida, ecc. Ha però la storia di una serie di affezioni bronchiali, che ebbero il loro maggior esponente in una forma broncopneumonica 2 anni fa. La radiografia del torace (vedi fig. 7) dimostra un opacamento del lobo inferiore destro con fissità dell'emidiaframma, per briglie che lo trattengono. L'ammalata è in buone condizioni generali: espettora circa 400 cmc. di liquido, che nel calice si divide nei tre strati: superiore schiumoso, medio sieroso, inferiore purulento. Il 18-IX prima broncoscopia; anestesia alla percaina. Mucosa tracheale congesta, specie al terzo inferiore. Il grosso bronco di destra presenta mucosa congesta, lievemente granuleggiante e sanguinante. Arrivati alla biforcazione dei medi bronchi, si nota fuoruscita di pus denso, fetidissimo, che proviene specialmente dal bronco del lobo inferiore e del lobo medio. Aspirazione di abbondante secrezione muco-purulenta ed iniezione di olio jodato.

Il 29-IX si procede ad una nuova broncoscopia con broncoaspirazione: anestesia pantocainica. Durante l'anestesia locale sotto i colpi di tosse la paziente emette abbondante quantità di secrezione purulenta. Arrivati in trachea si nota abbondante secrezione giallofetida: tutta la mucosa del grosso bronco di destra è congesta e facilmente sanguinante; in vicinanza della biforcazione del bronco del lobo inferiore e medio di destra, si nota una granulazione infiammatoria. Aspirazione ed iniezione di circa 10 cmc. di olio gomenolato. L'ammalata è in corso di osservazione: ha subito ulteriormente broncoscopie con broncoaspirazione ed è clinicamente così migliorata da essere giunta ad apiressia, aumento di peso, scarsa emissione di espettorato muco-purulento al *mattino*, ed a una riduzione radiologica cospicua dell'opacamento al lobo inferiore destro (fig. 8).

CASO V. — Q. Andrea, 47 anni, contadino, di Travagliato, coniugato.
Ascesso polmonare del lobo superiore di destra.

29 giorni prima di entrare nel reparto, mentre mangiava ha inghiottito un pezzetto di osso di pollo che gli si conficcò nel 1/3 superiore dell'esofago. Il corpo estraneo venne estratto per via broncoscopica 5 giorni dopo. Uscì dopo due giorni dall'ospedale, ma la notte stessa fu colto da tosse insistente con escreato, febbre, tensione dolorosa

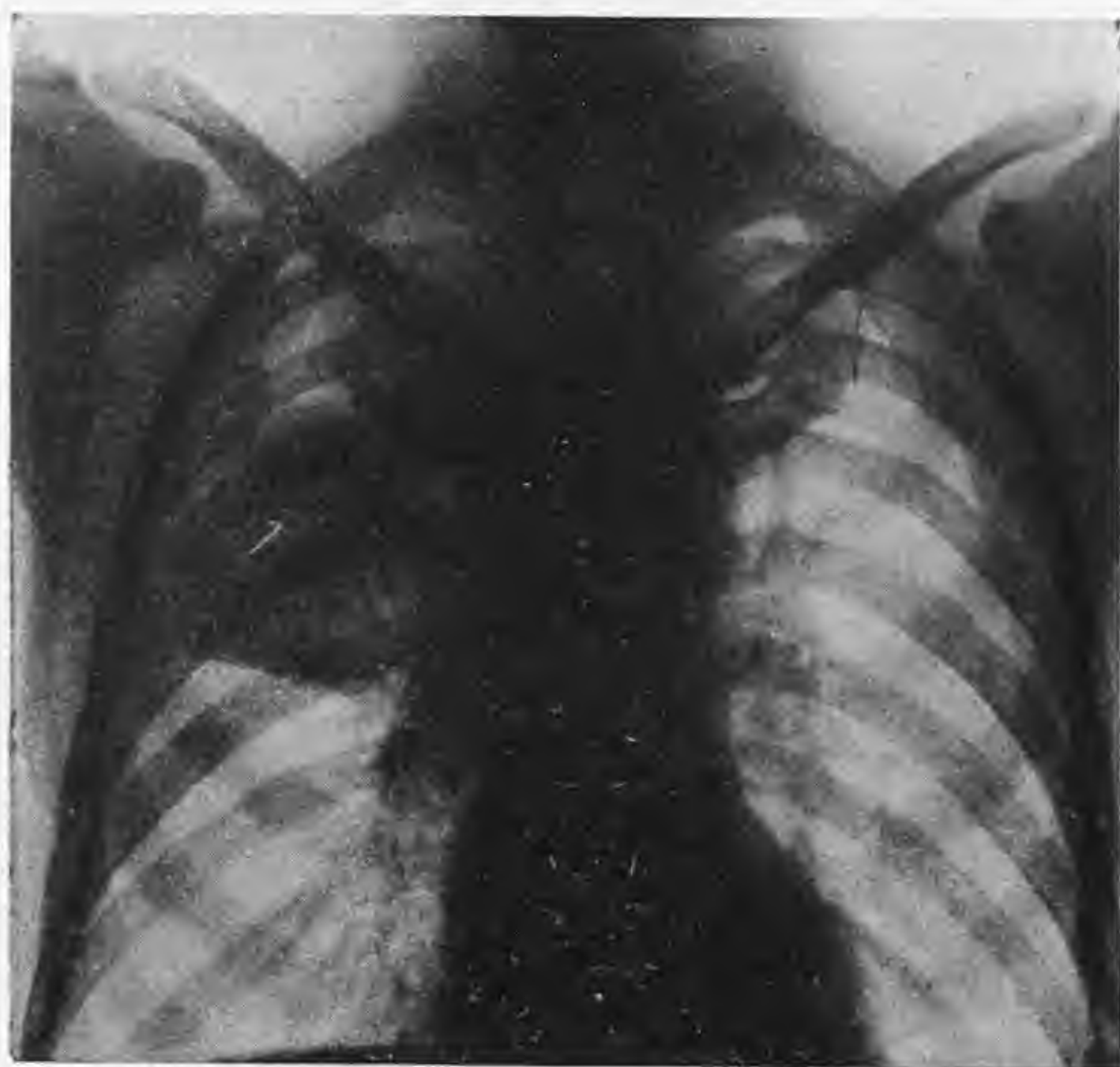



FIG. 9. — Caso N. 5. Formazione ascessuale del lobo superiore destro, con presenza di un livello idro-aereo.

FIG. 10. — Caso della figura precedente. Radiografia presa due mesi dopo l'inizio della broncoscopoterapia e che mostra la scomparsa della cavità ascessuale. Permane ancora un processo reattivo parenchimale e della pleura interlobare. (Caso in corso di trattamento).

in corrispondenza della regione sottoclaveare di destra per cui tornò in Ospedale. Si andò costituendo il quadro clinico di un ascesso polmonare del lobo superiore di destra. Un esame radiografico eseguito il 24-I-1934 dimostrò un addensamento abnorme in sede paramediastinica superiore destra. Una successiva radiografia (31635) del 9-II-1934 mise

in evidenza un (ascesso polmonare destro) (vedi fig. 9). L'espettorazione oscillava fra i 100 ed i 200 cmc. al giorno.

Il 12-II-1934 si procedette ad una prima broncoscopia che dimostrò congestione diffusa a tutto l'albero tracheo-bronchiale con scarsa secrezione purulenta, ma fetida. L'orificio di sbocco del lobo superiore destro era intensamente edematoso, sotto i colpi di tosse si notava la fuoruscita di gocce di pus denso. Il trattamento broncoscopico fu ripetuto con interventi a distanza di 5-6 giorni: le condizioni generali migliorano, la febbre cadde, ma solo dopo la 9ª-10ª broncoscopia si può rilevare un vero miglioramento nei segni fisici della lesione e nella quantità dell'espettorato, che può essere documentato da una radiografia del 24-III-1934 (fig. 10) ((32163). Le ultime broncoscopie rilevano: mucosa tracheo-bronchiale congesta con scarsissima secrezione.

Mentre stendiamo queste note il trattamento continua ambulatoriamente giacchè il malato è senza febbre, le sue condizioni generali sono migliori, l'espettorazione è scarsa.

Caso VI. — M. Angelo, di anni 50, contadino, da Collebeato.

Ascesso polmonare del lobo superiore destro.

Entra in quarta settimana di una forma di ascesso polmonare ad inizio subacuto. Anamnesi famigliare indenne. Una radiogr. del 5-III-1934 (32295) dimostra un ascesso polmonare con livello idroaereo del lobo superiore destro (vedi fig. 11).

Ha un espettorazione fetida di circa 450 cmc. nelle 24 ore. Dall'11-IV-1934 al 27- IV-1934 subisce 4 broncoscopie durante le quali si riscontra la mucosa laringo-tracheale intensamente congesta con scarsissima secrezione muco-purulenta. Orificio di sbocco del bronco superiore destro con mucosa leggermente edematosa e congesta. La febbre discende per lisi, l'espettorazione diminuisce, le condizioni generali migliorano e la ra-

Fig. 11. — Caso N. 6. Ascesso polmonare del lobo superiore destro.

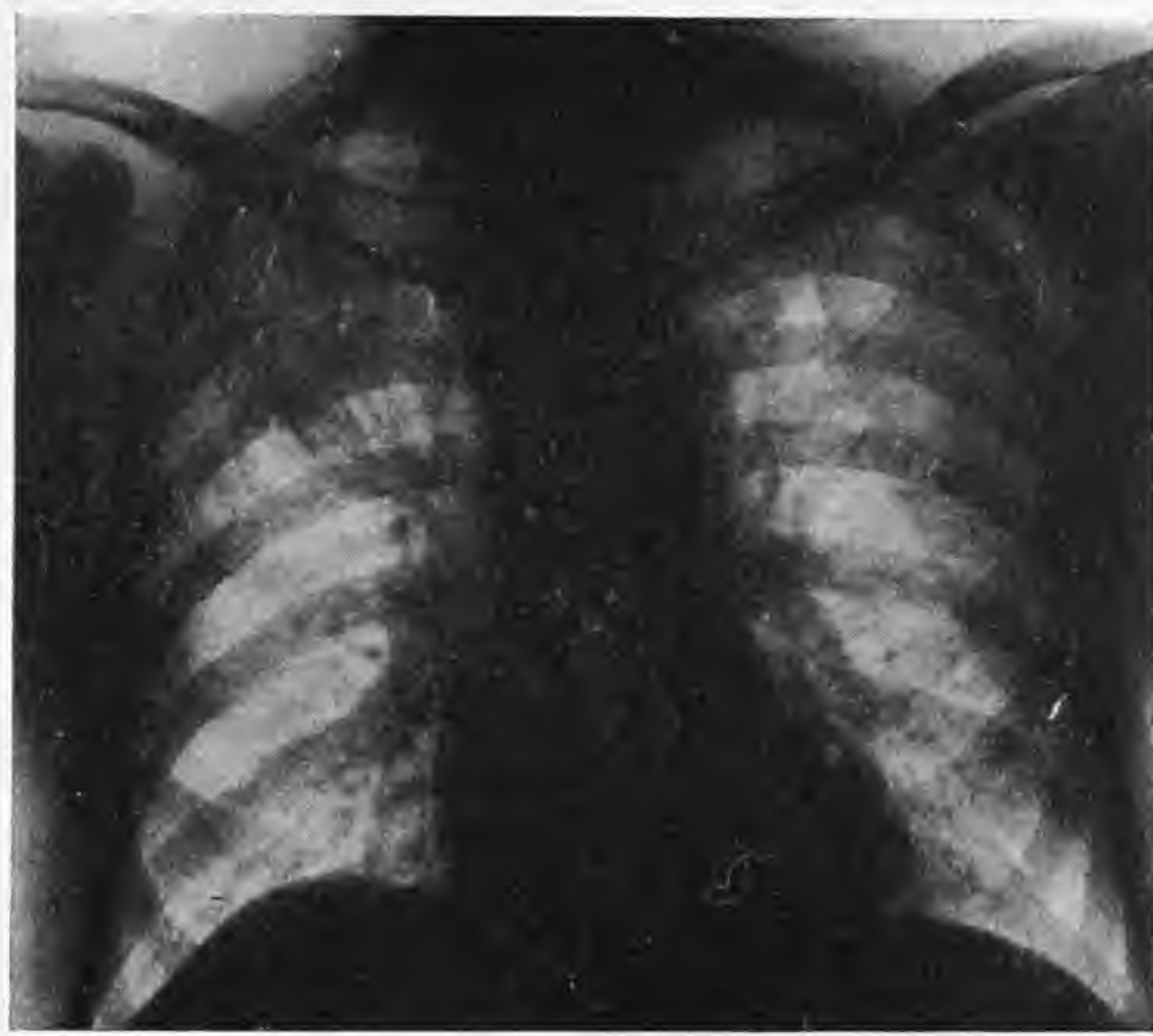



Fig. 12. — Lo stesso caso della figura precedente ad un mese di distanza dall'inizio del trattamento broncoscopico. Scomparsa della cavità ascessuale e riduzione dell'addensamento parenchimale.

diografia (132664) eseguita ad un mese di distanza mostra ancora la scomparsa dell'ascessò polmonare con netta riduzione della grandezza e dell'intensità del quadro radiografico (vedi fig. 12).

L'ammalato è in corso di trattamento che viene fatto ambulatoriamente dalla divisione medica al reparto otorinolaringoiatrico.

Ascessi polmonari cronici.

Caso VII. — M. Angelo, di anni 46, sellaio, di Brescia.

Diagnosi: Ascesso polmonare a destra.

Entra il 14-II-1933 e diagnostichiamo un ascesso polmonare a destra, di cui soffre per malattia iniziata da circa cinque mesi. L'espettorazione pare che sia stata fin dall'inizio

a carattere abbondante e fetido: febbre ad andamento remittente. La prima radiografia dimostra un addensamento al lobo superiore di destra, a limite inferiore netto (scissura interlobare). L'opacità non è perfettamente uniforme, per la presenza di maggiore trasparenza, in seno all'addensamento. Il 7 marzo prima broncoscopia: mucosa tracheale congesta, iperemica: giunti alla carena tracheale si osserva come il bronco di destra, a differenza di quello di sinistra, presenta una mucosa lievemente ispessita, irregolare, granuleggiante. Il piccolo bronco del lobo superiore appare notevolmente stenosato per deformazione delle sue pareti, che appaiono come compresse e con edema della mucosa. Il bronco è immobile nei movimenti di respirazione. Broncoaspirazione, adrenalizzazione della mucosa e iniezione di 100 cmc. di olio gomenolato al 10 %. Si ripetono successivamente altre quattro broncoaspirazioni a distanza di una settimana. Il reperto broncoscopico della stenosi del bronco superiore destro appare immodificata. La secrezione è sempre abbondante e fetida.

Il 12-IV radiografia del torace (28122); persiste addensamento del lobo superiore destro e si è aggiunto un opacamento alla base di destra in sede mediastinica. Furono eseguite numerose altre broncoaspirazioni; in complesso quindici senza notare alcun miglioramento.

Le condizioni del paziente, che da qualche settimana non erano più buone, vanno rapidamente decadendo. La temperatura persiste con carattere remittente-continuo, toccando con delle punte i 40°: alvo diarroico; espettorazione sempre abbondante, fetida. Viene a mancare il 2-IX-1933 e l'autopsia dà questa diagnosi anatomica: polmonite interstiziale cronica fibrosa, del lobo superiore destro, con bronchiectasie a contenuto gangrenoso e stenosi del lume del bronco lobare corrispondente. Broncopolmonite ipostatica disseminata, da aspirazione. Protocollo di autopsia N. 1593-243, polmone destro notevolmente aumentato di volume e di peso a carico del lobo superiore, ove il parenchima si presenta duro, quasi lapideo in qualche punto: nel lobo medio ed inferiore, non bene staccabili per la presenza di pleurite fibro-adesiva interlobare, si palpano numerosissimi noduli. Ilo: grosse linfoglandole con segni di processo infiltrativo infiammatorio. Esame interno: il lobo superiore è trasformato in un blocco fibroso, denso, durissimo, che alberga nelle sue parti centrali numerose saccocce, in comunicazione fra loro, che si continuano col bronco lobare principale e che si presentano ripiene di un detrito marcioso, fetido, denso, che stipa le varie sacche, e con mucosa arrossata, tumida scura. Negli altri lobi numerosi focolai grigiastri, nodulari di infiltrazione purulenta. Seguendo le vie bronchiali dalla trachea, si apprezza che il lume del bronco lobare superiore destro è stenosato, a rima ovalare, in parte strozzato dal cingolo cicatriziale, in parte deformato dallo stiramento e sopratutto dalla compressione che il lobo superiore esercitava su di esso in sito (reperto, quest'ultimo evidente prima di togliere il viscere). La mucosa bronchiale è molto arrossata a cominciare dal bronco stenosato.

L'ispezione del pezzo anatomico ha *messo in evidenza come le ramificazioni del grosso bronco di destra fossero compresse e deformate dal processo infiammatorio cronico peribronchiale.*

Questo fatto veniva a confermare il quadro broncoscopico rilevato in vita, che dimostrava non solo la deformazione del bronco del lobo superiore, ma la sua fissità nei movimenti respiratori. Parleremo più avanti del valore che dobbiamo attribuire a questo segno broncoscopico.

Caso VIII. — B. Luigi, di anni 26, da Leno, celibe.

Diagnosi: *Ascesso paramediastinico destro.*

Questo malato entrò in Ospedale l'8-IV-1933 con una forma di ascesso polmonare, di cui potemmo ricostruire esattamente la prognosi e la sede. Il malato infatti fu oggetto di una comunicazione alla Società Medico-Chirurgica Bresciana nella seduta del 24-I-1933 da parte di uno di noi (Pittiani). Il caso fu comunicato come « idropneumotorace spontaneo incistato a sede mediastinica ». Era una affezione insorta 3 anni prima della presente malattia e il paziente era portatore di questa sacca idroaerea sita nel mediastino inferiore posteriormente a destra, che gli dava scarsi disturbi. In quel tempo per broncografia per via retrograda transparietale, avevamo potuto mettere in evidenza un sottile tragitto fra la sacca exstrapolmonare mediastinica, e la via bronchiale. Dall'aprile, e cioè 2 mesi prima di entrare in ospedale, l'ammalato aveva visto comparire tosse, espettorazione, febbre, deperimento, ecc. Aggiungendosi il carattere del fetore all'espettorazione, decise di entrare in Ospedale La radiografia ci mostrò il quadro di un ascesso polmonare paramediastinico a destra, con contenuto idroaereo (vedi fig. 13). Il 18-V-1933, cioè 10 giorni dopo l'ingresso venne fatta la prima broncoscopia e broncoaspirazione con iniezione di olio jodato, 20 cmc. La mucosa tracheale dei grossi bronchi era pati-

nata di secrezione purulenta fetidissima che venne aspirata. La mucosa tracheale e bronchiale, fortemente congesta e lievemente edematosa in vicinanza del grosso bronco di destra. All'altezza della biforcazione inferiore del grosso bronco di destra, si notava la fuoruscita di pus fluido, giallo fetido. L'orifizio del bronco medio di destra è alquanto ridotto di ampiezza per la presenza di qualche granulazione sanguinante. Il 28-V seconda broncoscopia e broncoaspirazione. Il malato nel frattempo andava però decadendo e la sintomatologia ascessuale persisteva accentuata. Il 31-V l'ammalato mancava. La famiglia non concedeva l'autopsia.

Il caso però era stato esattamente diagnostico in vivo e anzi non ci aveva sorpreso

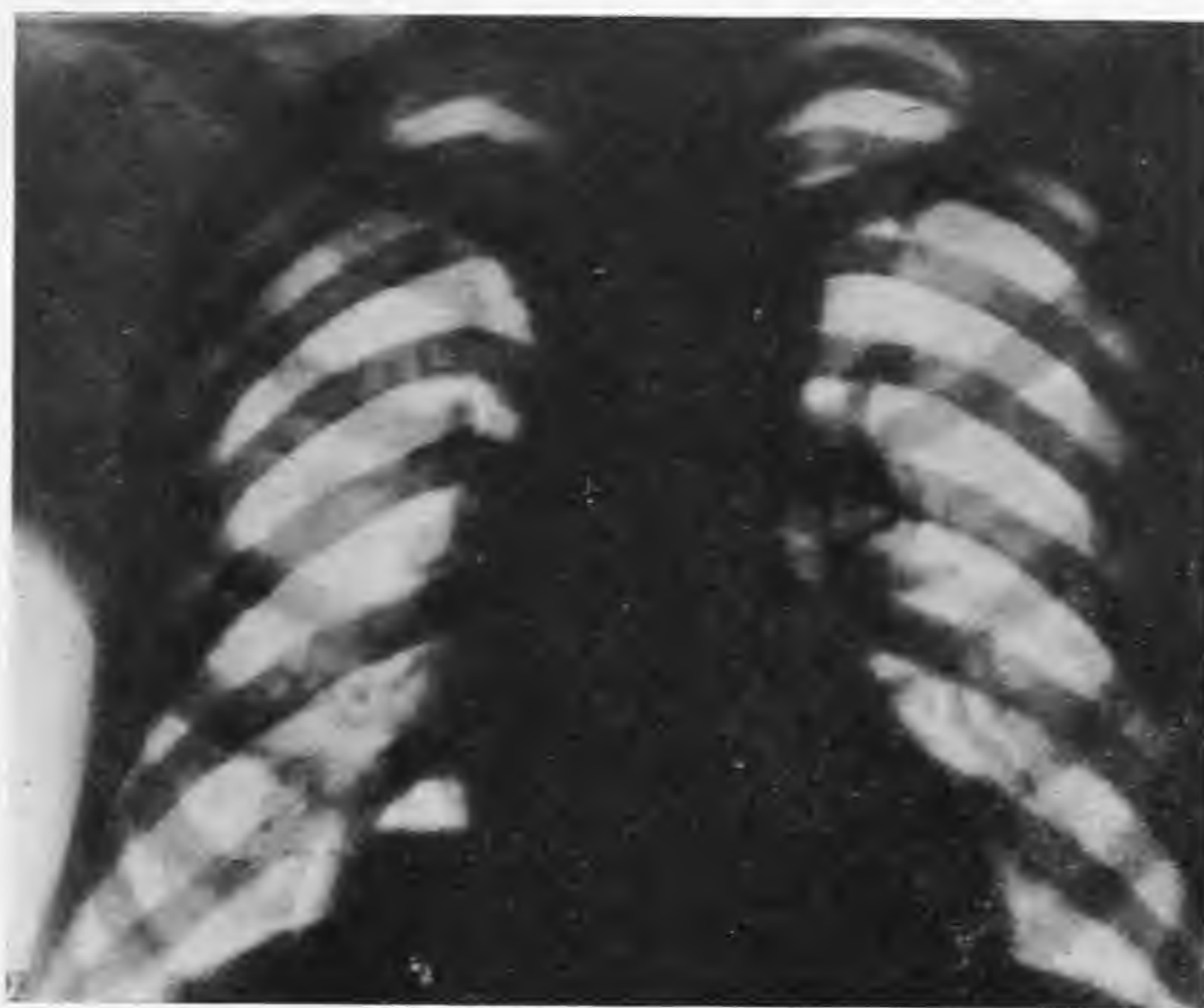



FIG. 13. — Caso N. 8. Ascesso paramediastinico destro a decorso cronico.

la non possibilità di raggiungere per via broncoscopica la cavità ascessuale, perchè avevamo potuto tre anni prima dimostrare che la comunicazione con la sacca idroaerea non era diretta. Il caso ha dimostrato come l'indicazione del trattamento broncoscopico debba sempre essere accuratamente studiata, sia dal lato clinico che radiografico, e in stretta collaborazione tra clinico e broncoscopista.

CASO IX. — P. Giuseppe, anni 39, muratore, di Concesio, celibe.

Diagnosi: *Ascesso polmonare a destra.*

Ammalato da circa sei mesi. Si trattava di un ascesso polmonare insorto bruscamente con brivido, tosse, escreato mucopurulento, che dopo qualche giorni si era fatto fetido. Dalla storia clinica risultava che vi erano state emottisi ed espettorazioni a vomica. Entrò in Ospedale in gravissime condizioni, espressamente per tentare il trattamento broncoscopico, avendo esperito nei due mesi precedenti a domicilio le varie terapie suggerite. Il 30-V broncoscopia. Anestesia con pantocaina. Mucosa laringotracheale pallida: in vicinanza della biforcazione dei grossi bronchi si nota una zona di mucosa iperemica congesta, leggermente sanguinante al tocco. Il lume del grosso bronco di destra è occluso da secrezione purulenta, densa, fetida, tolta la quale si penetra per oltre un centimetro e si trova una mucosa che presenta gli stessi caratteri del terzo inferiore della trachea. Data la presenza di piccole zone di soffusione emorragica sulla mucosa, non si insiste nel voler penetrare nel medio bronco. Iniezione di 20 cmc. di olio gomenolato al 5 %. Due giorni dopo seconda broncoscopia: introduzione facile del broncoscopio. Aumentato pallore della mucosa bronchiale; solo in vicinanza della sede ascessuale (piccoli e medi bronchi) la mucosa acquista carattere edematoso, lievemente granuleggiante e sanguinante. Giunti all'altezza dei medi bronchi si aspira una discreta quantità di pus, denso e fetido, tolta la quale, si ha un'abbondante fuoriuscita di secrezione più fluida, nettamente purulenta, non striata di sangue. Iniezione di 10 cmc. di olio gomenolato al 5 %. Il malato tuttavia si era ulteriormente aggravato ed i parenti il 1° giugno 1933 lo ritirarono dopo quattro giorni di degenza. Abbiamo saputo che due giorni dopo mancò al suo domicilio.

Caso X. — C. Pietro, di anni 58, da Brescia, custode.

Diagnosi: *Ascesso polmonare destro.*

Entra il 6-VI-1933. Presenta un ascesso polmonare a destra, che daterebbe da sei mesi circa, con insorgenza di un processo broncopneumonico di tipo influenzale, che si sarebbe trasformato in processo suppurativo in corso di malattia. È un malato in gravi condizioni generali. La radiografia del torace dimostrò: addensamento della metà superiore del campo polmonare di destra (con limite inferiore alla scissura interlobare media, fortemente addensata), e con formazioni cavitarie multiple al lobo superiore ».

Il 17 giugno fu eseguita la prima broncoaspirazione con introduzione di olio gomenolato; scarsa reazione infiammatoria della mucosa tracheale e bronchiale, solo la mucosa dei bronchi medi di destra si presenta congesta. Scarsa uscita di pus dal bronco del lobo medio. Il 24-VI e cioè dopo 7 giorni seconda broncoscopia, immutato l'aspetto della mucosa tracheale e bronchiale. Broncoaspirazione, adrenalizzazione della mucosa e iniezione di 30 cmc. di olio gomenolato al 3 %. Il 5-VII terza broncoaspirazione. Il 10-VII quarta broncoaspirazione: secrezione abbondante. Durante questa seduta broncoscopica vengono asportate alcune granulazioni infiammatorie che occludevano parzialmente il bronco inferiore di sinistra. L'esame istologico ha dimostrato trattarsi di comuni granulazioni infiammatorie.

Il 15-VII quinta aspirazione, il 19-VII aspirazione, il 3-VIII settima aspirazione.

Il grosso bronco di sinistra appare immobile durante il movimento respiratorio e notevolmente deformato (per compressione peribronchiale). Nella stessa sede nella quale si asportarono le granulazioni il 10-VII-1933 si notano altre granulazioni facilmente sanguinanti. Nel frattempo l'ammalato è andato progressivamente decadendo: la temperatura con carattere remittente toccava e superava i 39° la sera. Il 10-VII-1933 dopo 67 giorni di degenza, l'ammalato mancava. Non ci fu concessa l'autopsia.

Bronchiettasie.

Caso XI. — Z. Giuseppe, anni 40, da Verolanuova, contadino. Entrato l'8-XI-1932 uscito il 15-V-1933.

Diagnosi: *Ascessi bronchiectasici.*

Fin dall'adolescenza è sofferente di otite pur. cronica destra con alternative di miglioramenti e di peggioramenti. Dal 1920 inizio clinico della forma attuale; periodi febbrili con tosse ed espettorazione, talvolta ematica, talvolta fetida, sempre abbondante. Nel 1930 intervenne un processo broncopneumonico grave. Corizze durante la stagione invernale, frequenti forme rinofaringee.

In ospedale viene posta la diagnosi di « ascessi bronchiettasici ». Espettorazione mucopurulenta sanguigna, in quantità di circa 300 cmc. *pro die*. Nel calice si divide in tre strati: inferiore siero-ematico, medio purulento, superiore schiumoso.

Radiografia (26208) del torace: cavità multiple a contenuto idroaereo a destra (vedi figure 14-15). Reazione di Wassermann negativa. Peso 49.500.

Broncografia, 24-XI-1932 (126417): esame O. R. L. Cavità nasali: destra: atrofia marcatissima, mucosa e ossea. La mucosa nasale appare patinata da scarsa secrezione purulenta, rappresa in croste, più addensata in corrispondenza dei meati. Odore fetidissimo tipico della secrezione ozenatosa Fossa basale di sinistra: lieve atrofia della mucosa, che si presenta pallida senza tracce di secrezione purulenta. Anosmia completa. Faringite atrofica. L'esame laringeo dimostra la presenza di lievi fatti di laringite catarrale cronica, senza note di lesione ozenatosa. Otite purulenta cronica destra. Piccola perforazione timpanica nel quadrante antero-superiore, dalla quale geme secrezione muco purulenta fetida.

Il 14-XII prima broncoscopia con aspirazione. La seconda viene eseguita 10 giorni dopo; la terza dopo sette giorni; in seguito vengono ripetute ogni 5-6-7 giorni nel numero complessivo di otto. *L'ammalato stesso ogni 5-6 giorni chiedeva di essere sottoposto alla aspirazione bronchiale*, dopo la quale avvertiva uno spiccato miglioramento delle sue condizioni generali. Dopo la broncoaspirazione si iniettava olio jodato nella quantità variabile dai 30 ai 60 cmc. L'ultima volta il 12-V-1933 fu iniettato olio gomenolato al 10 %.

L'ammalato dopo alcuni mesi di degenza volle ritornare a casa. Durante il trattamento broncoscopico le sue condizioni si mantennero buone e la secrezione bronchiale era notevolmente diminuita. Non l'abbiamo più riveduto, abbiamo saputo però che le sue condizioni generali sono andate peggiorando. a domicilio.

L'ammalato fu seguito con varie indagini radiografiche; alleghiamo due radiografie

che dimostrano le cavità bronchiectasiche riempite di olio jodato, in corso di broncografia: una ad ammalato eretto, una ad ammalato sdraiato sul fianco sinistro (fig. 14-15) per dimostrare la differente disposizione dell'olio jodato nelle cavità bronchiectasiche.

Le radiografie dimostrarono all'evidenza, la gravità e l'estensione delle lesioni, l'impossibilità di uno svuotamento spontaneo della cavità e la razionalità dell'effetto favorevole ma palliativo dell'aspirazione broncoscopica, e le difficoltà quindi che il trattamento broncoscopico doveva incontrare per assicurare un drenaggio delle secrezioni e l'introduzione efficace di sostanze medicamentose.

Fig. 14. — Caso N. 11. Bronchiectasie multiple del lobo medio destro.

Fig. 15. — Stesso caso della figura precedente. Radiogramma preso con paziente in decubito laterale.

Riteniamo interessante riportare un caso di bronchiectasie da corpo estraneo che è già stato illustrato ampiamente dal lato broncoscopico da uno di noi (Pietrantoni).

Caso XII. — S. Epaminonda, di anni 24, da Brescia, inserviente, celibe.

Bronchiettasie da corpo estraneo non opaco ai raggi X.

Dal 1927 soffre abitualmente d'uno stato catarrale cronico con tosse ed espettorazione abbondante che a volte è fetida.

L'inizio fu segnato da una forma acuta polmonare, che si ripetè quasi tutti gli anni con degenze ospitaliere lunghe nelle quali fu sempre posta la diagnosi di bronchiettasia. Entra in reparto il 13-XI-1933 e anche noi confermiamo la diagnosi, anche in base ad una broncografia che ci mostra le dilatazioni nella 1/2 inferiore di destra (fig. 16). Iniziamo un trattamento broncoscopico e rileviamo le note di una congestione della mucosa, con abbondante secrezione fetida. Si eseguiscono broncoscopie con broncoaspirazioni e lavaggio delle cavità bronchiectasiche stesse, a distanza di 6-7 giorni una dall'altra. Il malato ne ritrae un beneficio, specialmente nelle condizioni generali e nello stato soggettivo; ma continua ad espettorare quotidianamente 400-500 cmc. di secrezione purulenta fetida fino a che il 29-XII-1933 in corso della 5ª broncoaspirazione, penetrando col tubo broncoscopico nella biforcazione del bronco principale di destra si dà esito ad una raccolta abbondantissima di pus fetido commisto a sangue. Svuotata la raccolta appare una sacca bronchiectasica dalle pareti granuleggianti, che è in grande parte bloccata da una massa oscura e mobile sotto i colpi violenti di tosse. Con una pinza bronchiale a cucchiai si afferra e si estrae un corpo estraneo che risulta formato da un frammento di gomma lungo circa 3 cm. e largo uno (vedi fig. 17). Tolto il corpo estraneo la sacca si riempie nuovamente di pus denso e fetidissimo, che proviene dai piccoli e medi bronchi del lobo inferiore. Al malato mostriamo il corpo estraneo e chiediamo spiegazione in proposito. Ora egli ricorda perfettamente di avere nel 1927 inspirato, sotto un colpo

FIG. 16. — Caso N. 12. Bronchiectasie del lobo inferiore destro da corpo estraneo non opaco ai raggi X (da PIETRANTONI). S = biforcazione tracheale; B. I. = bronco del lobo inferiore destro.

FIG. 17. — Frammento di gomma estratto con broncoscopia dal bronco del lobo inferiore destro, nel caso di cui è la figura precedente (da PIETRANTONI).

FIG. 18. — Radiogramma delle stesso caso di cui è pure la figura precedente ed eseguito dopo l'estrazione del corpo estraneo. La freccia indica la dilatazione bronchiale del lobo inferiore destra in corrispondenza alla quale era incuneato il corpo estraneo (da PIETRANTONI). S = biforcazione tracheale; B. I. = bronco del lobo principale di destra.

di tosse, questo pezzo di gomma che teneva fra le labbra mentre accovacciato stava aggiustando un pneumatico di bicicletta. Subito dopo l'incidente avvertì una lieve difficoltà respiratoria che scomparve dopo qualche colpo di tosse.

Dopo una quindicina di giorni è cominciata la sua storia di bronchiectasico con esacerbazioni infiammatorie polmonari intercorrenti.

Ripetemmo la broncografia (31276) nei giorni seguenti all'estrazione del corpo estraneo (vedi fig. 18). In essa è abbastanza evidente il tratto nel quale si era incuneato il corpo estraneo.

L'ammalato continuò e continua il trattamento broncoscopico con broncoaspirazione, che egli stesso ci richiede, con intervalli di 6-7 giorni fra una seduta e l'altra, senza però ritrarne grande beneficio, se non nelle condizioni generali, le quali come nel caso precedente dopo il trattamento broncoscopico sono notevolmente migliorate. Localmente sia all'esame fisico che all'esame radiografico il quadro è immutato e l'espettorazione si mantiene coi soliti caratteri fra i 200 ed i 400 cmc. *pro die*. Evidentemente le alterazioni anatomiche bronchiectasiche sono tali che non è più possibile attenderci che una azione sintomatica sulla secrezione bronchiale.

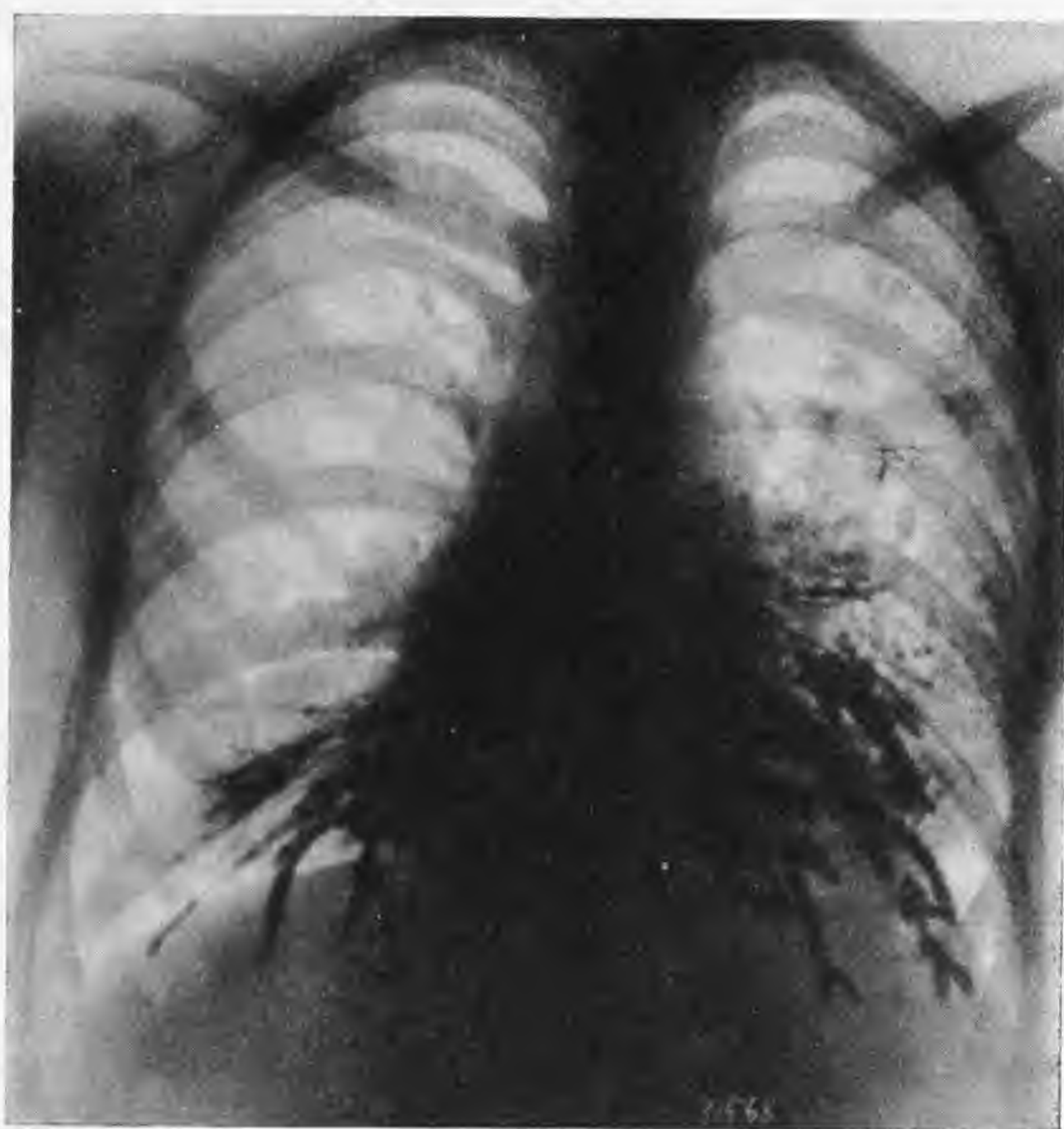



FIG. 19. — Caso N. 13. Bronchiectasie bilaterali in un giovane di 16 anni.

CASO XIII. — R. Emilio, di anni 16, operaio, di Sarezzo.

Anamnesi tipica e suggestiva per l'esistenza di bronchiettasie: ogni inverno da vari anni ammalato con forme catarrali acute, febbrili, con secrezione abbondante, spesso fetida. Diminuzione della sintomatalogia senza mai scomparsa totale nella stagione estiva. Essendosi aggravati i disturbi per aumento dell'espettorazione e per decadimento delle condizioni generali (dita a bacchetta di tamburo, cianosi delle mucose, dispnea da sforzo, ecc.) entra in ospedale il 22-XI-1933.

Un esame radiografico (30752) dà addensamento polmonare bilaterale diffuso. Febbre remittente continua, espettorazione abbondante (dai 500 ai 1000 cmc.).

Il 7-II-1934 in 3° mese di degenza si pratica una broncoscopia con iniezione bronchiale di olio iodato. L'esame radiografico eseguito subito dopo dimostra presenza di bronchiectasie diffuse, bilaterali (vedi fig. 19).

La 2ª broncoaspirazione eseguita cinque giorni dopo, viene interrotta per la comparsa di emorragia bronchiale: una settimana dopo si procedette ad una terza broncoscopia. Si arriva senza difficoltà al bronco inferiore sinistro, la cui mucosa si presenta patinata da secrezione densa non fetida. L'imbocco dei bronchi di ramificazione del lobo inferiore, appare lievemente stenosato per la presenza di granulazioni sanguinanti. Piccola emorragia che occlude in parte il tubo broncoscopico e che impedisce e sconsiglia l'iniezione successiva di sostanze medicamentose.

Sette giorni dopo 4ª broncoscopia con broncoaspirazione bilaterale. Secrezione scarsa, iniezione nel bronco sinistro di 100 cmc. di olio gomenolato al 10 %. Il malato è però sempre febbricitante, l'espettorazione si mantiene abbondante e supera talvolta i 1000 cmc. La temperatura è talvolta preceduta da brividi. Le condizioni generali sono in progressivo decadimento con fenomeni di scompenso a carico del cuore destro. Il trattamento broncoscopico non viene ulteriormente proseguito, *rientrando il caso fra quelle forme di bronchiectasie bilaterali, intensamente suppurative, con forte e tenace reazione infiammatoria del tessuto polmonare peribronchiale, che non sono ritenute suscettibili di trattamento.*

I nostri casi per la grande varietà di lesioni presentate che vanno dall'ascesso polmonare acuto di poche settimane alle bronchiectasie monolaterali da corpo estraneo, a quelle gravi bilaterali, agli ascessi polmonari cronici a sede la più svariata si prestano ad una serie di considerazioni sul trattamento broncoscopico che verremo esponendo con ordine.

Queste considerazioni non possono naturalmente essere il solo frutto di una esperienza tratta da un numero limitato di osservazioni, ma sono soprattutto la sintesi di conclusioni per lo più universalmente accette dai cultori di broncoscopia clinica. Forzatamente infatti non solo non abbiamo potuto trattare i casi che per le condizioni generali sarebbero stati meglio influenzati dal trattamento broncoscopico, *ma abbiamo al contrario tentato le nostre cure in pazienti nei quali il più delle volte l'internista cercava l'estremo rimedio esperibile.*

Infatti in alcuni dei casi apparentemente affetti da ascesso acuto il decorso successivo ed il reperto d'autopsia dimostrò che non si trattava che della riacutizzazione di un processo cronico con gravi lesioni indurative e formazioni di bronchiectasie.

Ma se anche i pochi casi nei quali si è avuto un benefico risultato possono essere più che sufficienti a convincere della bontà del metodo terapeutico.

In entrambi i casi N. 1 N. 2 l'esame delle radiografie all'inizio della cura e di quello alla fine persuaderà della gravità delle lesioni e della successiva guarigione non solo clinica ma anatomica.

Nè le percentuali di successo devono sembrare basse; i processi suppurativi polmonari sono affezioni notoriamente ingrate e ribelli di fronte a tutti i trattamenti, sia chirurgici che medici, coi quali percentuali di guarigioni del 25 o 30 % sono sempre considerate come alte. In più il metodo broncoscopico ha il vantaggio di lasciare, alla fine del trattamento un organo funzionalmente in buone condizioni. Non altrettanto si può dire della collassoterapia medica o chirurgica e tanto meno della chirurgia demolitrice.

Controindicazioni.

Abbiamo già ricordato che le controindicazioni al metodo sono quasi eccezionali (aneurismi aortici, casi disperati, emottisi in atto, affezioni cardiache scompensate ecc.) e noi non ne abbiamo incontrata alcuna. Una sola volta abbiamo rinviato, per prudenza, la broncoscopia, in un soggetto che aveva avuto il giorno precedente un'emottisi grave e presentava fatti febbrili elevati. Ma lo stesso caso è stato trattato successivamente senza inconvenienti.

Alcuni nostri soggetti, come quello affetto da gangrena polmonare si trovavano in condizioni generali molto gravi, così da essere trasportati in barella nella sala operatoria e tutti hanno sopportato l'intervento senza alcun inconveniente. Per lo più i pazienti si recano e ritornano a piedi subito dopo la broncoscopia, dalla divisione medica a quella otoiatrica. In oltre cinquecento

broncoscopie eseguite dal 1932 a tutto oggi, abbiamo osservato una sola complicazione allarmante della quale tuttoggi non ci sappiamo rendere completa ragione. Si trattava di un luetico affetto da raccolta ascessuale del lobo superiore sinistro. La prima broncoscopia, eseguita col solito metodo e con anestesia perfettamente riuscita, non presentò nessuna difficoltà e non fu praticata alcuna manovra traumatizzante. Solo durante le manovre di aspirazione attraverso il bronco del lobo superiore, come accade in tutti i casi, il paziente reagì con colpi ripetuti ed insistenti di tosse, che come ha bene illustrato il Jackson rappresentano una manovra di aiuto allo svuotamento della raccolta purulenta. Mezz'ora dopo l'intervento è comparso un enfisema sottocutaneo diffuso del collo e del torace con accenni a lieve dispnea, che scomparve dopo poche ore. L'enfisema regredì rapidamente senza lasciare conseguenze. Non vi fu pneumotorace spontaneo nè tanto meno enfisema mediastinico. Indubbiamente la comparsa dell'enfisema è legata a lacerazione della parete dell'albero bronchiale favorita certamente dall'infezione luetica, ma da che via e come sia avvenuta detta lesione non è facile stabilire. Essa indubbiamente si è determinata a carico della laringe o della porzione alta della trachea, perchè è mancata completamente l'obiettività dell'enfisema mediastinico che segue ineluttabilmente la lacerazione dei bronchi. Un esame laringoscopico escluse la presenza di enfisema sottomucoso della laringe. Sottoposto ad un'intensa cura antiluetica, il paziente ha già subito altre cinque applicazioni broncoscopiche senza il minimo inconveniente.

Diremo di più: che superata l'apprensione che segue quasi sempre il trauma operatorio della prima seduta broncoscopica, il miglioramento che segue all'aspirazione delle secrezioni bronchiali e alla medicazione locale è tale che alcuni pazienti chiedono insistentemente di essere sottoposti ad altre applicazioni.

L'innocuità del metodo, quando sia applicato con la tecnica dovuta è dimostrata dalla seguente statistica di Jackson: su 43710 endoscopie fatte da 190 broncoscopisti diversi, la mortalità è stata dello 0,10 ‰. E facendo astrazione dalle condizioni per le quali la broncoscopia fu eseguita, si può affermare che la semplice introduzione del broncoscopio non ha causato alcun decesso.

Indicazioni.

Sarà bene precisare subito che la *broncoscopia è un metodo di cura e non il metodo di cura di elezione di tutte le forme ascessuali polmonari.* Il broncoscopio, dice Jackson, ha la stessa importanza per le affezioni intratoraciche che lo speculo vaginale ha per le malattie della pelvi. L'esame con lo speculo può essere negativo, può dimostrare condizioni favorevoli per il trattamento diretto per via vaginale e può invece dimostrare condizioni che richiedono un trattamento chirurgico per via esterna. Le indicazioni andranno studiate in intima collaborazione con l'internista e con il radiologo.

È di acquisizione ormai comune che il *metodo trova le sue indicazioni principali negli ascessi parailari, e più particolarmente in quelli acuti e subacuti, dove acquista un valore curativo. Gli ascessi iuxtapleurici sono di spettanza chirurgica, perchè più facilmente aggredibili e drenabili per via esterna.*

Nelle forme croniche il metodo ha un'azione per lo più palliativa. Ma pur ponendo queste riserve in base ai risultati sia pure transitori ottenuti nei nostri casi cronici, si potrebbe affermare che il trattamento broncoscopico dovrebbe rappresentare quello che Soulas ha chiamato il trattamento di attacco in tutti i casi di ascesso polmonare, salvo quelli nettamente periferici e anche in quelli nei quali può essere posta a un dato momento l'indicazione chi-

rurgica; perchè nella maggioranza dei casi esso migliora le condizioni generali e locali del paziente, dimostrabili dalla curva termica che scende, dal peso del corpo che aumenta, e dalla riduzione delle secrezioni. Si creano così le condizioni favorevoli per il chirurgo, che può scegliere il tempo più favorevole per un intervento. Da una statistica recente di Soulas, risulta che l'intima collaborazione tra broncoscopista e chirurgo ha migliorato di molto la prognosi degli interventi chirurgici negli ascessi polmonari.

Abbiamo così accennato, a proposito delle indicazioni, ad una classificazione clinica delle forme ascessuali in acute e croniche. È opportuno mantenere questa distinzione anche per quanto riguarda la prognosi e i criteri di trattamento. Per maggiore chiarezza, considereremo il decorso di un ascesso polmonare dalla sua forma iniziale acuta alla sua possibile evoluzione cronica, esponendo i vari criteri, che è opportuno seguire nelle indicazioni e modalità del trattamento broncoscopico.

Ascessi acuti e subacuti. Sono quelli che risentono maggiormente e più rapidamente del trattamento endoscopico che ha aumentato notevolmente la percentuale delle guarigioni spontanee la quale in base al solo trattamento medico è del 15-20 %.

Nella sua relazione di Madrid, il Jackson riferisce di avere ottenuto la guarigione od il miglioramento clinico, ben definito, nel 75 % degli ascessi. Percentuali pressochè identiche sono quelle del Soulas che raffronta queste alte quote con i risultati meno favorevoli che si hanno nelle forme subacute e croniche. *Ma i risultati migliori sono legati ad un trattamento precoce e prudente nelle manovre endoscopiche.* Le condizioni gravi del paziente non sono una controindicazione. Alcuni dei nostri pazienti presentavano poussées febbrili di 38 1/2-39° (Caso 2) che hanno ceduto rapidamente alle prime sedute broncoscopiche. Il periodo migliore d'inizio del trattamento va dalla terza alla quarta settimana, prima ancora che sia comparsa la vomica. Data l'innocuità delle manovre broncoscopiche, eseguite con prudenza, l'attesa può aggravare la prognosi. La prima broncoscopia ha valore diagnostico e curativo e deve essere eseguita rapidamente e con grande dolcezza, anche per non traumatizzare il paziente e non distoglierlo da accettare gli interventi successivi. In questo periodo *deve essere evitata ogni instillazione medicamentosa*, e, a maggior ragione, il lavaggio polmonare, che potrebbe aggravare il processo infiammatorio ed estenderlo ad altre zone polmonari. Il trattamento dell'ascesso polmonare acuto, nella sua prima fase, può raffrontarsi come linea di condotta terapeutica, a quello di una sinusite frontale acuta.

Di fronte ad un processo acuto di un seno frontale nessuno pensa a praticare irrigazioni nasali e tanto meno a provvedere con manovre chirurgiche ad un drenaggio diretto del seno; tutta l'opera del medico si limita ad assicurare il drenaggio della cavità infiammata attraverso il dotto naso-frontale con medicazioni astringenti, o quando ve ne sia l'indicazione, all'asportazione di formazioni polipoidi del meato medio e alla resezione della testa del turbinato medio, per mantenere pervia la via di drenaggio normale del seno. Così pure di fronte ad un ascesso polmonare acuto, nella prima fase, l'unica nostra preoccupazione, è quella di favorire il drenaggio della cavità. A questo scopo, negli ultimi casi trattati, noi ci serviamo di applicazioni locali al portacotone di una soluzione di pantocoina 0,10 ‰-0,20 ‰ fortemente adrenalizzata. Facciamo seguire all'applicazione locale qualche aspirazione nei bronchi di drenaggio, senza insistere con introduzione di cateteri curvi, se non compare secrezione. I benefici effetti della medicazione non tardano a ma-

5

nifestarsi. Subito dopo la broncoscopia, o qualche minuto più tardi, compare alle volte una vomica abbondante che dimostra come i bronchi di drenaggio si siano disostruiti e la raccolta purulenta abbia trovato un libero drenaggio. Alla terza e quarta broncoscopia facciamo seguire all'applicazione locale di astringenti, l'instillazione di piccole quantità di sostanze medicamentose (10-15 cmc. di soluzione oloesa gomenolata al 10 %) avendo cura di limitare l'instillazione al lobo polmonare colpito. Riserviamo le medicazioni a base di olio iodato, alle forme subacute e croniche. Grazie all'azione combinata delle medicazioni locali, dell'aspirazione e delle instillazioni medicamentose, la mucosa dei bronchi in unione diretta con ascesso polmonare, si decongestiona e il drenaggio della raccolta avviene più facilmente. Con le prime tre-quattro broncoscopie, distanziate di qualche giorno, è finito il primo periodo del trattamento che Soulas ha chiamato di attacco. Molto spesso (vedi i nostri casi N. 2 e N. 6) le condizioni dei pazienti sono già notevolmente migliorate, sia come decorso febbrile che come quantità e carattere delle secrezioni che come condizioni generali. In alcuni casi fortunati (vedi N. 2) il miglioramento è così accentuato da poter parlare di guarigione anatomica controllata dal reperto radiografico. In base ai risultati ottenuti ed al controllo clinico, radiologico e broncoscopico si potrà giudicare se è opportuno continuare il trattamento broncoscopico o se è invece preferibile affidare il paziente al chirurgo. Nei casi nei quali l'intervento chirurgico è escluso, i criteri del trattamento endoscopico varieranno da caso a caso, e salvo casi disperati le broncoaspirazioni andranno continuate con costanza per varie settimane da uno a tre mesi, a seconda dei risultati ottenuti. Anche durante questo secondo periodo noi abbiamo bandito completamente le grandi irrigazioni e a seconda dei casi, e dei momenti alterniamo le medicazioni locali, con sostanze astringenti, all'asportazione di eventuali granulazioni, all'aspirazione e instillazione successiva di sostanze oleose, di soluzioni di argirolo, collargolo o di soluzioni leggermente iodate. La guarigione clinica andrà sempre controllata radiologicamente, perchè non sono rari i casi nei quali, a condizioni generali buone, per contrasto, un reperto radiografico dimostra la presenza di un fatto infiammatorio ancora in atto. In questi casi abbandonare il trattamento broncoscopico sarebbe un grande errore, perchè si esporrebbero i pazienti al pericolo di facili e gravi ricadute a distanza di tempo più o meno grave.

Queste ricadute sono tutt'altro che rare negli ascessi polmonari e non si deve parlare di guarigione che dopo un periodo di sorveglianza clinica e broncoscopica che varia da alcune settimane a vari mesi, durante i quali si praticheranno alcune sedute di broncoaspirazione e medicazione successiva con le sostanze che abbiamo ricordate, così da agire sulla secrezione bronchiale e sulla possibile formazione di dilatazioni bronchiectasiche che possono seguire ad un ascesso polmonare. Nei casi nei quali dopo questo secondo periodo di trattamento la guarigione non è intervenuta, è siamo a circa un anno dall'inizio del processo, si impone lo studio attento del malato per esaminare l'opportunità di un intervento chirurgico, che si potrà eseguire in quelle particolari condizioni favorevoli che la broncoscopia ha preparato: il focolaio infettivo è più limitato, i bronchi di drenaggio sono in migliori condizioni e l'infiltrazione periascessuale è meno intensa.

Abbiamo tracciato così un quadro schematico che potrà naturalmente variare spesso in base ai risultati della continua e oculata sorveglianza dell'internista, che non verrà mai meno e che potrà consigliare anche la sospensione di ogni trattamento broncoscopico. È possibile infatti che in seguito ad un miglioramento passeggero intervengano complicanze broncopol-

monari e pleuriche che non è possibile prevedere. Se dopo le prime dieci o dodici settimane dall'inizio, il processo ascessuale non volge a guarigione ci troviamo di fronte ad un ascesso cronico che se non è passibile di trattamento chirurgico può ancora trovare nel trattamento broncoscopico un mezzo di cura e miglioramento.

ASCESSI CRONICI E BRONCHIETTASIE.

Sono i casi nei quali noi non abbiamo potuto raccogliere che miglioramento transitorio. *Abbiamo avuto però la sensazione attraverso la dichiarazione stessa dei pazienti che anche in questi casi il trattamento broncoscopico rappresenti un sussidio terapeutico al quale il medico deve ricorrere con fiducia.*

Per quanto riguarda le forme croniche ascessuali è opportuno distinguere quelle relativamente recenti (4-6 mesi) da quelle il cui inizio risale ad un periodo di tempo maggiore. Sia per le une che per le altre i buoni risultati di un intervento chirurgico sono purtroppo molto scarsi e per le ragioni già esposte riteniamo opportuno, anche nei casi di buona indicazione chirurgica, iniziare un trattamento broncoscopico, sia per giudicare della possibilità di una guarigione senza intervento, sia per preparare a questo le condizioni locali e generali migliori. Migliorando la flora bacterica bronchiale, in molti casi, il miglioramento che può seguire al trattamento broncoscopico, consente al chirurgo di operare con maggior facilità ed economia (Kindberg-Soulas). Nessuna ragione quindi si oppone a che anche in queste forme di ascessi polmonari cronici si tenti prima un trattamento conservatore, durante il quale si ottiene una attenuazione della flora bacterica con scomparsa dei germi della putrefazione. Nei casi relativamente recenti, se ad una prima serie di broncoscopie il miglioramento controllato all'esame radiografico è notevole, il trattamento broncoscopico andrà continuato a lungo per vari mesi con un numero indeterminato di sedute endoscopiche. Nei casi decisamente cronici la linea di condotta da seguire è subordinata ai risultati ottenuti in una prima serie di broncoscopie che ci permettono di osservare se esistono condizioni anatomiche che ostacolano la possibilità di un drenaggio endobronchiale e di vedere come la cavità ascessuale reagisca al trattamento. Nel caso N. 3 della nostra statistica, la broncoscopia ha dimostrato la presenza di una stenosi del bronco del lobo superiore, impermeabile al catetere bronchiale. L'autopsia ci ha dimostrato la natura di questa stenosi correggendo la nostra diagnosi di probabile neoplasia polmonare. Non era ad ogni modo possibile in questo caso potere sperare una qualsiasi azione terapeutica dal trattamento endoscopico. Se ad una prima serie di broncoscopie segue un miglioramento considerevole il trattamento andrà continuato come negli ascessi di data recente, per un numero indefinito di sedute fino ad ottenere risultati soddisfacenti. In caso contrario verrà ancora discussa l'opportunità di un intervento operatorio, e se questo non sarà possibile, il trattamento broncoscopico verrà continuato solo a titolo palliativo per rendere più sopportabili ai pazienti le loro sofferenze. In questi casi infatti, pur abbandonando la speranza di una vera guarigione si può assistere ad un miglioramento delle condizioni generali: le ricadute sono meno frequenti, la temperatura meno elevata e continua, e i fatti tossici generali meno gravi. Per quanto riguarda il criterio da seguire nel trattamento endoscopico, in questi casi all'aspirazione accurata in corrispondenza dei bronchi di drenaggio, facciamo seguire l'iniezione endobronchiale di sostanze medicamentose da 20 a 30 cmc. di olio eucaliptolato o gomenolato o iodato, di argirolo all'1 %.

Se la raccolta ascessuale è bene delimitata e senza fatti febbrili elevati facciamo precedere all'iniezione endobronchiale l'irrigazione con 30-40 cmc. di soluzione fisiologica. Il liquido viene iniettato in corrispondenza dei medi bronchi, che comunicano con la cavità ascessuale, e il liquido di ritorno viene eliminato dal tubo aspiratore del broncoscopio (vedi fig. 20). Si do-

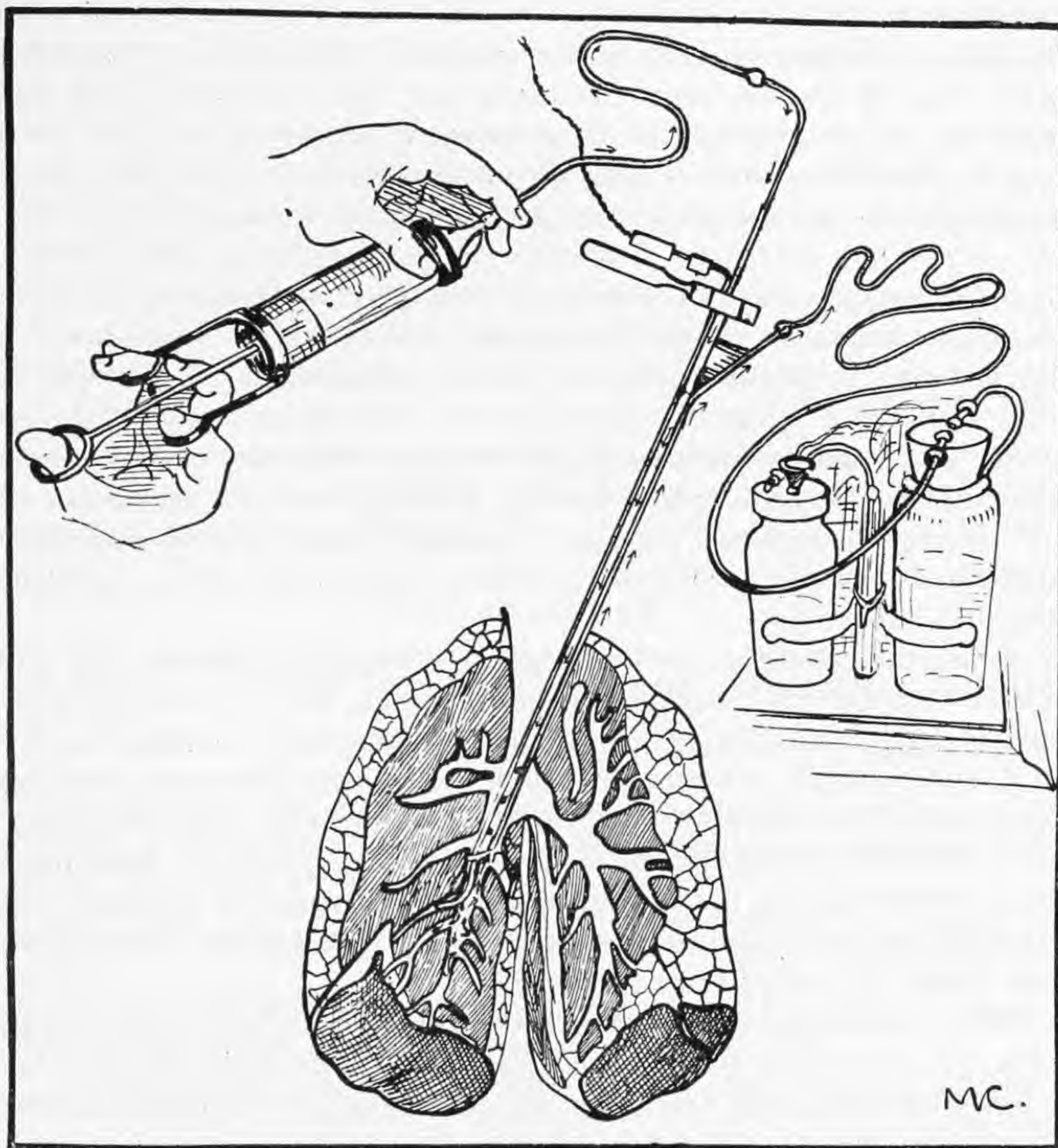



FIG. 20. — Lavaggio irrigazione delle cavità bronchiectasiche. Il liquido viene introdotto attraverso un tubo metallico con estremità flessibile che penetra nei medii e piccoli bronchi. Il liquido di ritorno viene aspirato da un tubo aspiratore fissato lungo una parete laterale del tubo broncoscopico. (Strumentario di JACKSON).

vrebbe così arrivare a disostruire i bronchi di drenaggio. *Quest'opera di disostruzione dei bronchi di drenaggio, sia attraverso l'aspirazione, il lavaggio o l'eliminazione, di eventuali granulazioni infiammatorie, rimane ancora lo scopo principale del trattamento broncoscopico.* Attraverso una pratica di molti anni di iniezioni endobronchiali di olio iodato, a scopo diagnostico col metodo della sonda, ci siamo persuasi come difficilmente si riesca a far penetrare direttamente in una sacca polmonare dei liquidi oleosi. Solo nei casi di bronchiectasie, e di ascessi bronchiectasici che sono in continuazione diretta dell'albero bronchiale, l'iniezione riesce e solo in questi casi per noi esiste l'indicazione dei lavaggi e delle irrigazioni di quantità notevoli di liquidi medicamentosi. Ma nei tipici ascessi polmonari acuti e cronici la disposizione topografica delle lesioni, e quindi la possibilità di poterle raggiun-

gere con sostanze medicamentose, è diversa. Per persuadercene basta prendere visione al tavolo anatomico di polmoni affetti da ascessi polmonari, e si potrà vedere come in molti casi i piccoli bronchi di drenaggio sono mutati in veri seni fistolosi irregolari, attraverso ai quali difficilmente e solo in piccola parte può penetrare il liquido iniettato. Per questa ragione ci sembra strana l'affermazione di qualche autore americano che afferma di poter arrivare direttamente col tubo broncoscopico nella sacca ascessuale e di medicarne le pareti. In questi casi si tratta probabilmente, non di veri e propri ascessi polmonari, ma di ascessi bronchiectasici dei medi bronchi o di gangrene polmonari con vaste distruzioni di parenchima polmonare. *Per le ragioni esposte non riteniamo utili le grandi irrigazioni e ci limitiamo all'aspirazione e all'iniezione di quantità discrete di sostanze medicamentose che diluiscano le secrezioni, facilitino l'espettorazione e agiscano sulla mucosa dei bronchi di drenaggio riducendone la stenosi per congestione e per granulazioni.* Noi riserviamo le grandi irrigazioni e l'iniezione di quantità abbondanti di sostanze medicamentose ai casi di bronchiectasie, che per la loro situazione anatomica lungo le ramificazioni dell'albero bronchiale sono sicuramente raggiungibili dal liquido di lavaggio. In questi casi all'irrigazione-aspirazione di 75/100 cmc. di soluzione fisiologica, o di soluzione di rivanolo 1/00 facciamo seguire l'iniezione di 35-50 cmc. di qualcuna delle soluzioni medicamentose che abbiamo ricordate, regolandoci per la quantità dalla diffusione del processo.

Tra le forme croniche quelle meglio influenzate, almeno dal punto di vista palliativo sono gli ascessi bronchiectasici, (per lo più pazienti affetti da bronchiectasie croniche nei quali si formano con carattere recidivante, processi gangrenosi più o meno diffusi del polmone). In questi casi nei quali per la presenza delle bronchiectasie manca molta della forza espulsiva spontanea, il trattamento broncoscopico, se non riesce a guarire anatomicamente l'affezione cronica basale, pure influenza beneficamente i processi ascessuali intercorrenti e qualche volta se il trattamento broncoscopico viene ripetuto con regolarità viene ad impedire le recidive.

La nostra esperienza in materia è troppo modesta per poter trarne delle deduzioni, ma possiamo ricordare la statistica di Edward Martin che su 59 casi di bronchiectasie ha ottenuto 10 guarigioni e 29 miglioramenti. Nel primo paziente che noi abbiamo trattato e le cui gravi lesioni sono ben documentate dalla figura N. 14 il miglioramento subbiettivo e obbiettivo era tale, che egli stesso ci pregava di praticare più frequentemente le sedute broncoscopiche.

Abbiamo voluto riferire sulla prima serie di pazienti che abbiamo trattato esponendo per ognuno i successi ed insuccessi ottenuti. L'impressione che noi abbiamo tratta dall'applicazione del metodo è tale da indurci a continuarla su larga scala, e riferiremo in un'altra nota alcuni casi interessanti nei quali la broncoscopia ci ha consentito la diagnosi di lesioni tracheali e bronchiali insospettate. Il metodo broncoscopico ha raggiunto ormai tale perfezione di tecnica da rendersi un sussidio diagnostico e terapeutico indispensabile nello studio e nel trattamento di molti casi di affezioni broncopolmonari.

RIASSUNTO.

La tecnica broncoscopica ha raggiunto in questi ultimi anni una perfezione tale che quando sia affidata a chi ne conosce perfettamente le manualità

e le indicazioni, rappresenta per l'internista e il chirurgo un sussidio diagnostico e terapeutico che oggigiorno non può essere più disconosciuto.

Gli AA., messe in rilievo le indicazioni, e le controindicazioni del metodo, passano a descrivere una serie di casi di ascessi polmonari acuti, cronici e di bronchiectasie, trattati col metodo broncoscopico.

Mentre negli ascessi polmonari acuti e subacuti i risultati sono ottimi così da vedere aumentata in maniera notevolissima la percentuale delle guarigioni spontanee, nelle forme croniche e nelle bronchiectasie i risultati sono per lo più palliativi.

Anche in questi casi però il trattamento broncoscopico trova le sue indicazioni sia pel miglioramento notevole delle condizioni locali e generali che esso può ottenere, sia perchè esso rappresenta un'ottima cura preparatoria ad un eventuale intervento chirurgico.

Gli AA. passano quindi a descrivere i criteri di cura che essi hanno usato nei singoli casi insistendo nel fatto che gli effetti del trattamento sono essenzialmente dovuti alla aspirazione delle secrezioni e alla disostruzione dei bronchi di drenaggio.

Il trattamento con sostanze medicamentose non avrebbe che un valore secondario. Gli AA. hanno usato le grandi irrigazioni bronchiali solo in qualche caso di ascessi bronchiectasici.

BIBLIOGRAFIA.

AUCOIN E. *A study of Bronchiectasis.* La Presse Médicale Canadienne, I, 27 aprile 1927; ibid. May, 1927.

AUCOIN E. et SPULAS A. *Signes et mécanisme de l'obstruction bronchique.* Les Progrès Médical, n. 1, janvier 1931.

BERNARD LÉON et SOULAS A. *Considérations sur les corps étrangers intrabronchique et sur le traitement bronchoscopique des suppurations pulmonaires.* Académie de Médecine, séance du 8 juillet 1930.

BLOCH ANDRÉ et SOULAS A. *La Broncoscopie (Etat actuel de la Question). Rapport au Congrès de la Société Française de Laryngologie.* Paris, ottobre 1913, Imprimerie Chantenay.

CLERF L. H. et LUKENS R. M. *Bronchoscopy in the diagnosis and treatment of lung suppuration.* Journal of Ind. State Med. Assoc., January 15, 1925.

CLERF L. H. *Bronchiectasis associated with disease of the nasal accessory sinuses. Etiology and bronchoscopic treatment of bronchiect.* Arch. Oto-Laryng, 6, 28 July 1927.

DANTHONY P. *Traitement des suppurations bronchopulmonaires par les traitements endoscopiques.* Thèse de Lyon de 1932.

DERSCHEID G. et TOUSSAINT P. La Presse Médicale, n. 14, 1933.

EWART MARTIN G. *Applications of the bronchoscope in the diagnosis and treatment of certains affections of the chest.* Edimburg Medical Journal, June 1924.

FLANDRIN CH., RAMADIER J., SOULAS A. et WEILL J. *Corps étranger insoupçonné de la bronche droite chez un adulte.* Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n. 20, 14 juin 1928.

GUISEZ. *Du traitement des suppurations broncho-pulmonaire par les méthodes directes (bronchoscopie, injections massives translottiques).* Paris Médical, 28 mars 1931, pp. 300-304.

HUGUENIN R. et SOULAS A. *Le diagnostic des sténoses bronchitiques.* La Presse Médicale, n. 39, 16 mai 1928.

CHEVALIER JACKSON. *Bronchiectasie and bronchiectatic symptoms due to foreign bodies.* Penna. Med. Journ., vol. XIX, Aug. 1916, pp. 807-814.

ID. *Obstruction bronchique.* Bulletins et Mémoires de la Soc. des hôpitaux de Paris, séance du 31 octobre 1930.

ID. *Suppurative diseases of the lung due to inspirated foreign body contrasted with those of other etiology.* Reprinted from Surgery, Gynecology and Obstetrics, March. 1926, pp. 305-317.

ID. *Traitement endoscopique des Malaries suppurées des bronches et des poumons*, II Congrès International d'Oto-Rhino-Laryngologie, Madrid, 27 septembre 1932.

ID. *Broncoscopia ed Esofagoscopia*. Trad. PERONI. F. Treves, 1933.

LLOYD S. M. *A rafinement in the technique of intrabronchial injetions*. The Laryngoscope, Saint-Louis, september 1929.

LEMARIEY. *Les indications et les résultats du traitement bronchoscopique des suppurations pulmonaires*. Société de Laryng. des Hôpitaux de Paris, 1929; Annales des maladies de l'oreille, n. 2, p. 187, 1930.

KINDBER LÉON. *La dilatation des bronches*. Editions la Science Médicale Pratique, 1929.

ID. *Le traitement des dilatations des bronches*. La Pratique Médicale Français, n. 7, 1933.

MALAN A. *Cura delle suppurazioni polmonari da corpo estraneo per le vie naturali col metodo broncoscopico*. Boll. e Mem. Società Piemontese di Chirurgia, 1931, p. 3.

MASSIER A. *Indications, technique et résultats du traitement bronchoscopique des suppurations pulmonaires*. Thèse de Paris, Amédée Legrand, éditeur, 1930.

MOULONGUET A. *Le traitement endoscopique des bronchorrées*. Archives de l'appareil respiratoire, n. 5, 1927.

MOUNIER-KUHN. *Injections intra-bronchique lipiodol par cathétérisme laryngo-trachéal*. Société de Médecine et des sciences de Lyon, 15 février 1928.

PERONI A. *La broncoscopia diagnostica e la broncoscopoterapia delle malattie dell'apparato respiratorio*. Minerva Medica, XXIV, n. 20, 1933.

ID. *Trattamento broncoscopico del'atelectasia polmonare postoperativa*. Atti Soc. Lomb. Chirur., vol. I, n. 2.

ID. *La diagnosi broncoscopica del cancro del polmone*. Ibid., vol. I, n. 10.

ID. *Tumori benigni dei bronchi*. Archivio Ital. di Otol., vol. XLV.

ID. *Inflammatory tumors of the bronchi*. Archives of Otolaryngology, vol. 19, I, 1934.

ID. *La broncoscopoterapia nella cura delle dilatazioni bronchiali*. Atti Soc. Lombarda di Medicina, n. 12, vol. II.

PIETRANTONI L. *Bronchiettasie da corpi estranei non opachi di raggi X. A proposito di un corpo estraneo (frammento di gomma) incuneato in un bronco da otto anni. Estrazione, trattamento broncoscopico*. Archivio Italiano delle malattie della trachea, dei bronchi, ecc., -934.

PITTIANI G. *Idropneumotorace ecc*. Boll. Soc. Med. Bresciana, 1933.

ID. *Ascesso polmonare ecc*. Policlinico. Sez. Pr., 1934.

SERGENT E. *Abcès bronchiectasiants et bronchiectasies abcédés*. Revue médicale Française, janvier 1930.

SOULAS A. *Corps étranger des bronches méconnu pendant 10 ans et son extraction*. Annales des maladies de l'oreille, n. 7, juillet 1928.

ID. *Résultats du traitement bronchoscopique dans les dilatations des bronches d'après 50 observations*. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 17 mars 1933, n. 10.

ID. *Ce qu'on peut attendre de la broncoscopo-thérapie dans les dilatations des bronches*. L'Hôpital, mai 1933.

TUCKER G. *Technic of bronchoscopie, introduction of bismuth subcarbonate and iodized oil, 40 per cent, for pneumonography* Arch. Surg., 14, 175, janv. 1927.

ID. *Roentgenologic aid the bronchoscopist*. Arch. physical Therapy, 1926.

YANKAUER S. *Bronchiectasis from the stand point of the bronchoscopist*. New York Medical Journ., feb. 5, 1916.

SICARD et FORESTIER J. *Diagnostic et thérapeutique par le lipiodol*. Masson et C.ie, éditeurs, 1927.

BEZANÇON F. et AZOULAY R. *Les aspects radiologiques des suppurations pulmonaires; le lipiododiagnostic*. La Médecine, n. 9, juin 1929, pp. 1 a 64.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLII Roma, 1° Febbraio 1935 - XIII Num. 2

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Roma
Direttore: prof. C. Frugoni

Contributo allo studio delle variazioni della crasi idro-proteica del sangue fra arteria e vena.

Dottor Pietro Stefanutti

Introduzione.

Una comunicazione di E. Barath (1) e un lavoro di Kylin (2), poco dopo, richiamarono per primi l'attenzione degli studiosi sull'importanza che poteva avere nello studio del ricambio idrico, fra sangue e tessuti, la determinazione contemporanea della pressione colloidosmotica nel sangue venoso e nel sangue arterioso. Senonchè i risultati riportati da questi due autori erano tutt'altro che convincenti, anche per certi particolari della tecnica usata. Entrambi avevano trovato una caduta della pressione osmotica-colloidale dalla arteria alla vena, differenza che si accentuava in seguito a stasi venosa provocata. P. Meyer (3) in seguito ad alcune ricerche di controllo pubblicava risultati assolutamente opposti avendo sia fatto uso di una tecnica più rigorosa dei due AA. precitati, come pure avendo determinato anche, in alcuni casi, per via chimica, il contenuto proteico dei plasmi presi in esame.

Purtroppo, sebbene l'argomento fosse di grande interesse per la Fisiologia e la Fisiopatologia del ricambio idrico intermedio, questi studii non ebbero seguito nè controllo dopo la Nota polemica del Meyer, fatto che forse si comprende nella gravosità delle tecniche di laboratorio che tal genere di ricerche impone.

Quanto sia interessante il conoscere il reale comportamento e le eventuali variazioni, in seguito al passaggio attraverso il letto capillare, della parte non corpuscolata del sangue, è facilmente comprensibile se si pensi all'enorme importanza che va ascritta ai fenomeni che durante tale passaggio avverrebbero e la cui variazione in senso patologico dovrebbe stare alla base della genesi della trasudazione e delle essudazioni. Per non incorrere in inutili ripetizioni rimando ai lavori di Melli della nostra clinica (4-5-6), per tutto quanto riguarda le teorie più accreditate tuttora in voga sull'intimo meccanismo del passaggio in condizioni normali e patologiche di liquido, elettroliti, e sostanze proteiche dal lume dei capillari agli spazi interstiziali dei tessuti e viceversa, nonchè alla trattazione del complesso problema dell'origine degli essudati e dei trasudati, cui questo Autore ha portato contributi di notevole importanza.

Che le ricerche iniziate da Barath, Kylin e Meyer dovevano essere controllate e riprese sotto altro punto di vista io mi convinsi quando nel corso di mie personali (7) esperienze sul salasso costatai alcuni fatti la cui logica spiegazione non si poteva con facilità avere, basandosi esclusivamente su quanto ora noi generalmente sappiamo circa gli scambi idrici fra sangue e tessuti ed in particolare circa il rapporto causale che la pressione colloidosmotica del sangue dovrebbe avere nel riguardo di tali scambi. Trovavo infatti che il salasso ingenerava una ipoproteinemia immediata che aumentava ancor più entro le prime 24 ore successive allc intervento, non solo, ma che pur nel corso di tale ipoproteinemia si poteva avere un riassorbimento di edemi e trasudati, ciò che avrebbe dovuto stare in aperta contraddizione con l'ipotesi, generalmente accettata, che una diminuzione della pressione oncotica del sangue facilita la tendenza alle trasudazioni di liquido dai vasi sanguigni.

Perciò decisi di vedere, esaminando il sangue arterioso e quello venoso appartenenti allo stesso distretto capillare, se una differenza di composizione effettivamente esisteva che avesse potuto dar ragione dei fenomeni suaccennati ed eventualmente svelasse anche la presenza di fatti, finora sconosciuti a carico del metabolismo idro-proteico durante il passaggio della parte non corpuscolata del sangue per il territorio capillare.

Presi in esame due gruppi di individui, gli uni praticamente sani o convalescenti da malattie che non avevano presumibilmente alterato la crasi idro-proteica del sangue, gli altri invece essendo o portatori di edemi non meccanici o con crasi idro-proteica ematica presuntivamente alterata per varie cause e presentanti quella particolare succulenza dei tessuti che caratterizza lo stato subedematoso.

In alcuni individui del secondo gruppo l'esame venne ripetuto in varie fasi di miglioramento o peggioramento delle condizioni generali ed ematologiche.

Metodica: I campioni di sangue sia dall'arteria che dalla vena prima e dopo la stasi, vennero prelevati dai vasi della piega dello stesso gomito in individui digiunanti, al mattino, od eventualmente molto lontano dai pasti. I vari campioni venivano resi incoagulabili con ossalato di sodio e sottoposti a centrifugazione, sia per determinare il rapporto plasma: globuli, che per ricavare il plasma, solo dopo che in seguito a rimescolamento contemporaneo in pallone separatore a contatto dell'aria tutti i diversi campioni erano uniformemente arterializzati. Adottai questo espediente per annullare quel grave

TABELLA I (*A*). — *Normali.*

N.	Arteria Plasma: globuli	N. r. gr. ‰ cc	P. T. gr. % cc	A. gr. % cc	G. gr. % cc	A/G	P.c.o mm H_2O	Vena senza stasi Plasma: globuli	N. r. gr. ‰ cc	P. T. gr. % cc	A. gr. % cc	G. gr. % cc	A/G	P.c.o mm H_2O	Vena dopo stasi Plasma: globuli	N. r. gr. ‰ cc	P. T. gr. % cc	A. gr. % cc	G. gr. / cc	A/G	P.c.o mm H_2O	Osservazioni
1	2.50	0.17	7.34	4.18	3.16	1.32	376	2.25	0.19	7.73	4.33	3.39	1.27	395	2.07	0.21	9.21	5.08	4.13	1.23	463	Convalescente di salpingite gonococcica - Apiretica. Crasi sanguigna normale.
2	1.90	0.20	6.20	3.82	2.38	1.60	334	1.73	0.24	6.59	4.10	2.49	1.64	357	1.56	0.27	7.53	4.22	3.21	1.27	380	Neurosi - Apiretica. Crasi sanguigna normale.
3	2.45	0.19	6.10	3.88	2.22	1.74	335	2.20	0.21	6.79	4.41	2.38	1.87	378	2.00	0.22	7.70	4.95	2.74	1.80	426	Asma bronchiale guarita. Crasi sanguigna normale.
4	3.04	0.19	6.47	3.96	2.51	1.58	342	2.62	0.19	6.87	3.77	3.10	1.21	344	2.49	0.21	7.71	4.21	2.50	1.20	385	Sclerosi in placche iniziali. Crasi sanguigna normale.
5	1.66	0.19	6.89	3.64	3.25	1.06	322	1.50	0.21	6.83	3.91	2.91	1.34	352	1.32	0.25	8.50	4.04	4.46	0.90	390	Iniziale sarcoma dell'orbita. Crasi sanguigna normale.
Media	2.30	0.10	6.60	3.89	2.70	1.44	342	2.06	0.21	6.96	4.12	2.85	1.44	365	1.89	0.23	8.08	4.50	3.61	1.21	409	

TABELLA II (*A*). — *Palologici.*

N.	Arteria: Plasma: globuli	Arteria: N. r. gr. ‰ cc	Arteria: P. T. gr. % cc	Arteria: A. gr. % cc	Arteria: G. gr. % cc	Arteria: A/G	Arteria: P.c.o mm H_2O	Vena senza stasi: Plasma: globuli	Vena senza stasi: N. r. gr. ‰ cc	Vena senza stasi: P. T. gr. % cc	Vena senza stasi: A. gr. % cc	Vena senza stasi: G. gr. % cc	Vena senza stasi: A/G	Vena senza stasi: P.c.o mm H_2O	Vena dopo stasi: Plasma globuli	Vena dopo stasi: N. r. gr. ‰ cc	Vena dopo stasi: P. T. gr. % cc	Vena dopo stasi: A. gr. % cc	Vena dopo stasi: G. gr. % cc	Vena dopo stasi: A/G	Vena dopo stasi: P.c.o. mm H_2O	Osservazioni
1	4.02	0.19	7.01	3.00	4.01	0.75	304	3.67	0.20	7.44	3.18	4.26	0.72	322	3.61	0.21	8.00	3.21	4.78	0.67	335	Broncopneumonite tubercolare. Febbrile (38°.5). Leggero stato di anemia ipocromica.
2	5.30	2.13	6.90	3.73	3.17	1.17	343	4.72	2.13	7.33	3.61	3.72	0.97	344	3.76	2.30	7.95	3.89	4.06	0.95	372	Uremia per rene grinzo secondario. Esame del sangue: Hb. 65 - G. R. 2,6 mil. - V. G. 1.05 - - Press. art. 135/180. - Sub edema generale.
3	5.20	0.21	4.78	3.25	1.53	2.12	274	4.60	0.21	5.03	3.45	1.58	2.18	287	4.04	0.24	5.29	3.56	1.72	2.06	301	M. di Werlhoff. Intensa anemia per pregresse emorragie cutanee e metrorragie. Esame del sangue: Hb 20 - G. R. 1,08 mil. - V. G. 1.00 - Sub-edema.
id.	4.61	0.12	5.70	3.74	1.96	1.90	320								3.53	0.15	6.24	3.95	2.29	1.72	342	La stessa 10 giorni dopo, migliorata. Hb. 43 - G. R. 2.3 mil. - V. G. 0.91.
id.	3.00	0.12	5.86	3.96	1.89	2.09	325	2.66	0.18	6.22	4.11	2.11	1.94	350								La stessa 22 giorni dopo il 2° esame, ancora migliorata. (G. R. 3.2 mil.).
4	4.57	0.17	5.61	2.45	3.15	0.77	246	4.10	0.22	6.03	2.50	3.53	0.70	257								Anemia post-malarica - Edemi da fame. (Hb. 50 - G. R. 2.9 mil. - V. G. 0.86). Apiretico.
id.	4.81	0.35	5.53	2.42	3.11	0.77	253	4.66	0.32	5.94	2.78	3.16	0.87	271	3.70	0.34	6.99	2.95	4.04	0.73	302	Lo stesso invariato 8 giorni dopo.
5	4.23	0.21	7.31	3.01	4.30	0.70	310	4.02	0.21	7.39	3.23	4.15	0.77	315								Peritonite tubercolare con versamento. Febbrile (39°). (Hb. 44 - G. R. 1.6 mil. - V. G. 0.82).
6	6.11	0.29	5.80	2.20	3.59	0.61	235	5.89	0.30	6.12	2.30	3.82	0.60	247	5.17	0.33	6.65	2.51	4. 3	0.60	269	Malaria con grave stato anemico in gravida - Edemi. (Hb. 44 - G. R. 1.6 mil. - V. G. 1.37).
7	3.25	0.23	7.03	3.18	3.84	0.82	312	3.00	0.24	7.38	3.57	3.81	0.93	312	2.59	0.25	9.34	4.41	5.92	0.74	447	Peritonite tubercolare in via di guarigione e riassorbimento dell'essudato - Febbricola - Cond. generali ed ematologiche discrete.
Media	4.51		6.15	3.09	3.05	1.01	293	4.14		6.54	3.18	3.35	0.92	300	3.77		7.21	3.49	3.84	0.90	338	

TABELLA I (*B*).

Variazioni percentuali.

N.	Plasma	P. T.	A.	G.	P. c. o
1. Arteria - Vena senza stasi (1)	— 3.08	+ 5.90	+ 3.59	+ 7.27	+ 5.31
Arteria - Vena con stasi (2)	— 5.60	+ 25.10	+ 24.15	+ 30.70	+ 24.21
2. Arteria - Vena (1)	— 3.28	+ 6.20	+ 7.40	+ 4.49	+ 5.93
Arteria - Vena (2)	— 6.89	+ 21.45	+ 10.47	+ 34.86	+ 13.74
3. Arteria - Vena (1)	— 2.78	+ 11.3	+ 13.66	+ 7.27	+ 12.55
Arteria - Vena (2)	— 5.72	+ 26.23	+ 27.57	+ 23.42	+ 27.16
4. Arteria - Vena (1)	— 3.81	+ 6.18	— 0.49	+ 23.50	+ 0.60
Arteria - Vena (2)	— 5.18	+ 19.18	+ 6.50	+ 39.44	+ 12.57
3. Arteria - Vena (1)	— 3.86	— 0.87	+ 7.36	— 10.77	+ 9.31
Arteria - Vena (2)	— 8.82	+ 23.50	+ 11.22	+ 37.23	+ 21.11
Media Arteria - Vena (1)	— 3.40	+ 5.45	+ 5.91	+ 5.85	+ 6.72
Arteria - Vena (2)	— 6.16	+ 22.42	+ 15.68	+ 33.70	+ 19.59

TABELLA II (*B*).

Variazioni percentuali.

N	Plasma	P. T.	A.	G.	P. c. o
1. Arteria - Vena senza stasi (1)	— 1.49	+ 6.20	+ 5.90	+ 6.23	+ 5.92
Arteria - Vena dopo stasi (2)	— 2.22	+ 11.55	+ 7.00	+ 19.20	+ 10.20
2. Arteria - Vena (1)	— 2.30	+ 6.23	— 3.21	+ 17.38	+ 0.30
Arteria - Vena (2)	— 5.70	+ 15.21	+ 4.52	+ 28.07	+ 8.39
3. Arteria - Vena (1)	— 1.95	+ 5.23	+ 6.15	+ 3.26	+ 4.74
Arteria - Vena (2)	— 4.25	+ 10.66	+ 9.53	+ 11.76	+ 9.85
id. Arteria - Vena (1)	—	—	—	—	—
Arteria - Vena (2)	— 5.30	+ 9.48	+ 5.61	+ 16.83	+ 6.87
id. Arteria - Vena (1)	— 3.70	+ 6.12	+ 3.65	+ 10.42	+ 4.28
Arteria - Vena (2)	—	—	—	—	—
4. Arteria - Vena (1)	— 2.07	+ 7.46	+ 2.04	+ 12.06	+ 4.06
Arteria - Vena (2)	—	—	—	—	—
id. Arteria - Vena (1)	— 0.49	+ 7.41	+ 15.20	+ 1.52	+ 7.11
Arteria - Vena (2)	— 4.83	+ 26.40	+ 21.90	+ 29.99	+ 19.36
5. Arteria - Vena (1)	— 0.98	+ 1.48	+ 7.31	— 3.49	+ 1.61
Arteria - Vena (2)	—	—	—	—	—
6. Arteria - Vena (1)	— 0.51	+ 5.51	+ 4.57	+ 6.40	+ 5.10
Arteria - Vena (2)	— 2.44	+ 14.65	+ 0.40	+ 14.46	+ 14.08
7. Arteria - Vena (1)	— 1.96	+ 4.97	+ 12.30	— 0.78	+ 9.90
Arteria - Vena (2)	— 5.75	+ 31.29	+ 29.24	+ 54.68	+ 43.23
Media Arteria - Vena (1)	— 1.72	+ 6.33	+ 2 91	+ 9.83	+ 4.78
Arteria - Vena (2)	— 4.35	+ 17.23	+ 11.17	+ 24.82	+ 15.99

fattore di errore che poteva essere l'ineguale grado di imbibizione, e conseguentemente del volume degli eritrociti nei vari campioni di sangue in dipendenza delle varie tensioni parziali del CO 2.

E' noto dai classici lavori di Hamburger (8) che la tensione parziale del CO2 nel sangue influenza la distribuzione dei cloruri fra plasma e corpuscoli rossi avendosi aumento del Cl in questi ultimi, quando il CO 2 del sangue aumenta e viceversa.

Contemporaneamente all'assunzione di Cl i globuli rossi attirano anche acqua e per ciò aumentano di volume: il processo è completamente reversibile.

Eliminata questa causa intrinseca al sangue stesso di possibili variazioni del plasma venoso in confronto a quello arterioso, ogni variazione costatata andava riferita a fenomeni di scambio fra sangue e tessuti.

La determinazione delle frazioni proteiche fu fatta col Kjeldall secondo il metodo di Howe.

La pressione colloidosmotica fu calcolata dalle proteine mediante i coefficienti di Govaerts.

Le tabelle 1-A e 2-A riferiscono sinteticamente i risultati dei casi rispettivamente normali e patologici; nelle tabelle 1-B e 2-B sono compresi i rispettivi calcoli delle variazioni percentuali dei fattori studiati tra arteria e vena senza stasi ed arteria e vena dopo stasi.

Analisi dei risultati:

Normali: Il rapporto plasma:globuli va progressivamente diminuendo dalla arteria alla vena senza stasi ed alla vena dopo stasi. Si ha cioè una diminuzione progressiva della quantità assoluta del plasma circolante che, nella media dei casi studiati, è del 3.40% nel passaggio dall'arteria alla vena senza stasi, del 6.16% nella vena sottoposta a stasi.

Le proteine totali aumentano nella stessa progressione: la media dell'aumento fra arteria e vena senza stasi è del 5.45 % con pressochè uguale variazione a carico della frazione albuminica e di quella globulinica, tanto che il rapporto albumine:globuline è invariato.

Ciò che qui è veramente strano è che l'aumento delle proteine non è della stessa grandezza della diminuzione del volume del plasma, ciò che logicamente si dovrebbe avere qualora il sangue subisse durante il passaggio attraverso i capillari un semplice processo di concentrazione per perdita di acqua ultrafiltrata attraverso le pareti dei capillari stessi e non completamente ricuperata.

La pressione osmotica colloidale è, in ogni caso, aumentata nella vena rispetto all'arteria, e l'aumento medio dei cinque casi studiati è del 6.72%.

In seguito alla stasi si ha un ulteriore aumento delle proteine totali del sangue venoso: lo squilibrio tra diminuzione del plasma ed incremento della quota proteica si fa ancora più evidente di quello che era fra arteria e vena senza stasi, ed infatti di fronte ad una diminuzione media del plasma del 6.16% si ha qui un aumento medio delle proteine del 22.42%, cioè le proteine totali si sono concentrate 3½ volte di più di quello che il plasma non si sia diminuito. Questa volta però l'aumento delle proteine totali è più a carico della frazione globulinica che di quello delle globuline, tanto che il rapporto albumine: globuline si abbassa notevolmente. La pressione colloidosmotica

del plasma della vena dopo stasi, è nei singoli casi e nella media, molto più alto di quello della vena sottoposta a stasi e rispettivamente dell'arteria (aumento medio del 19.6%).

Patologici: In tutti i casi presi in considerazione esisteva uno stato di ipoglobulia che si riflette nella altezza del rapporto fra plasma e parte corpuscolata del sangue, rapporto che ha un valore medio di 4.51 nell'arteria per diminuire a 4.14 nella vena, ed infine a 3.77 nella vena dopo stasi.

Oltre ad ipoglobulia, la media di questi casi presentava di fronte ai normali diminuzione della proteinemia, del rapporto albumine:globuline (nell'arteria 1.01 di fronte ad 1.44 dei normali), della pressione colloidosmotica (nell'arteria 293 di fronte a 342 dei normali), si osservava cioè in questi malati quello stato che alcuni AA. denominano col termine di « anemia plasmatica ».

In confronto ai normali, oltre ai valori citati del sangue arterioso, si nota in questi casi una diversità di comportamento delle variazioni tra arteria e vena, sia senza che dopo stasi. La diminuzione del plasma nel passaggio dalla arteria alla vena senza stasi è molto minore che nei normali (— 1.70% invece di — 3.40%) e più sensibile risulta il dislivello fra perdita di volume del plasma ed aumento delle proteine totali: si noti infine che l'aumento della proteinemia nella vena rispetto all'arteria è più alto che nei normali (+ 6.33% invece di + 5.45%).

Nella media di questi casi, contrariamente a quanto succedeva nei normali, si ha un abbassamento del rapporto albuminine: globuline nel sangue venoso rispetto a quello arterioso (da 1.01 a 0.92) dovuto ad un incremento della frazione globulinica molto maggiore di quello che si verifica per la frazione albuminica. Ciò nonpertanto la pressione colloidosmotica del sangue venoso è sempre superiore a quella del sangue arterioso.

Per quello che riguarda i dati del sangue venoso da stasi si nota una diminuzione del plasma minore di quella che in uguale condizione si osserva nei normali (— 4.35 invece di — 6.16); l'aumento delle proteine totali ed in particolare delle albumine è meno accentuato che nei normali; altrettanto dicasi della pressione colloidosmotica che, pur essondo dopo stasi sempre più alta che nella vena senza stasi e nell'arteria, aumenta proporzionalmente meno di quello che nelle stesse circostanze aumenta nei normali (+ 15.99 % invece di + 19.59%).

Riassumendo si ha: 1) - tanto nei normali come nei casi patologici da noi considerati, una diminuzione del plasma circolante da arteria a vena; questa diminuzione è più marcata nei normali; analoga differenza si nota dopo la stasi che causa nei normali una ulteriore diminuzione del volume del plasma venoso più accentuata che nei patologici;

2) - E' in ogni caso costatabile un aumento reale (cioè non dovuto alla concentrazione del plasma per l'accennata perdita di volume) delle proteine plasmatiche che nei normali è dovuto in parte uguale all'incremento delle due frazioni albuminica e globulinica, mentre nei patologici è dovuto in preponderanza all'aumento della quota globulinica, con conseguente diminuzione del rapporto albumine: globuline;

3) - La stasi, tanto nei normali che nei patologici, provoca, insieme con una maggior concentrazione del plasma, un abbassamento costante e notevole del rapporto albumine: globuline del sangue;

4) - La pressione colloidosmotica del plasma in tutti i casi cresce nella progressione: arteria - vena - vena dopo stasi.

Commento: I fatti costatati da Meyer colla misura diretta della forza oncotica del sangue arterioso e venoso ed opposti con serrata critica da questo autore ai dati di Kylin e di Barath, hanno trovato piena conferma nelle nostre ricerche. Abbiamo visto infatti sempre, sia nei normali che nei patologici, la pressione colloidosmotica aumentare regolarmente, sebbene in misura varia, dalla arteria alla vena ed alla vena dopo stasi.

Contrariamente ai presupposti di Kylin che, avendo trovato nella vena refrattometricamente più proteine che nell'arteria, pretendeva esservi normalmente un abbassamento del rapporto albumine: globuline dall'arteria alla vena, responsabile attraverso una diminuzione della frazione albuminica, oncoticamente più attiva, della diminuzione della pressione colloidosmotica nella vena, noi abbiamo riscontrato nel sangue venoso dei normali un rapporto albumine: globuline praticamente eguale a quello della arteria. Un passaggio di albumine dai capillari sanguigni agli spazii infratissurali per questa via dunque non solo non è dalle, nostre ricerche dimostrato, ma verrebbe piuttosto escluso (riserva fatta per un eventuale mascheramento del fenomeno dalla sovrapposizione di un passaggio di proteine in senso inverso, dai tessuti al lume endovasale) mentre resta effettivamente dimostrato che il plasma nel suo passaggio attraverso i capillari perde definitivamente una parte del suo volume in seguito ad un processo che nel suo aspetto ultimo ha l'apparenza di un processo di ultrafiltrazione, non prendendovi parte le sostanze colloidali. Questo fatto è confermato dall'ulteriore perdita di volume che il plasma subisce in seguito alla stasi, ciò che praticamente significa in seguito ad aumento della pressione idrostatica intracapillare. Dallo accurato vaglio dei miei risultati mi pare inoltre debba bene risaltare una certa inconciliabilità di questi con la ormai classica ipotesi di Schade e Clausen (9), sulla modalità con cui avverrebbero gli scambi idrici fra sangue e tessuti.

Secondo questa ipotesi, nei capillari ad una trasudazione di liquido nella loro parte arteriosa, in cui la pressione idrostatica del sangue vincerebbe la attrazione delle proteine plasmatiche verso l'acqua, corrisponderebbe un analogo fenomeno di riassorbimento nella parte venosa del capillare stesso, là ove si avrebbe un prevalere della pressione colloidosmotica delle proteine plasmatiche sulla pressione idrostatica endovasale. Ora se si osservano le mie tabelle si resta sorpresi nel costatare che il plasma è diminuito di più di volume (cioè ha un bilancio passivo in maggior grado) nel passaggio dall'arteria alla vena proprio in quei casi in cui la pressione osmotica colloidale del plasma è più alta, cioè nei normali.

In altri termini se il contenuto idrico del sangue venoso devesi considerare come la risultante della massa idrica iniziale del plasma dell'arteria, diminuita della parte trasudata nel tratto arterioso del capillare, da un lato, ed aumentata d'altro canto della parte idrica riassorbita a livello del tratto venoso e se questa seconda quota è in rapporto diretto con l'attrazione esercitata dalle proteine del plasma, il bilancio tra perdite per trasudazione e riacquisti per riassorbimento dovrà essere sempre più vicino alla parità quanto maggiore è la forza di attrazione sull'acqua esercitata dalle proteine endovasali, e cioè, la differenza del contenuto idrico tra plasma arterioso e plasma venoso dovrà essere tanto minore quanto maggiore è la pressione osmo-

tica colloidale del plasma stesso. Ora non solo questo non succede, ma nei miei casi si ha un fenomeno del tutto opposto.

Vediamo infatti nei normali, in cui la pressione colloidosmotica media del sangue arterioso è di 342 mm. di H_2O, aversi una passività di bilancio idrico tra arteria e vena del 3,40 %, passività che aumenta al 6,16 % in seguito a stasi, mentre le pressioni osmotiche colloidali del sangue venoso sono di ben 365 e 409 mm. di H_2O, rispettivamente per la vena senza stasi e quella dopo stasi; nei casi patologici invece, là dove si osserva una pressione osmotica colloidale media di appena 293 mm. di H_2O nella arteria, di 300 mm. nella vena senza stasi e di soli 338 nella vena dopo stasi, la diminuzione percentuale del volume del plasma tra arteria e vena è in media dell'1,70 % e aumenta solo fino al 4,35 % dopo stasi (questi fatti risaltano ancor più se si prendono in considerazione i singoli casi: v. in proposito Tab. II-A e B, casi 4 e 6).

Come si vede bene chiaro l'iponchia del plasma non solo non facilita la trasudazione come succede nell'esperimento di laboratorio quando si osserva il movimento dei liquidi dall'interno all'esterno di una membrana di collodio e viceversa, ma concomita con un fenomeno totalmente inverso, vale a dire: tanto più bassa è la pressione colloidosmotica del plasma tanto minore è la quota di liquido che tende ad abbandonare definitivamente il letto circolatorio, sia in condizione normale di circolo sia quando si stabilisca una ipertensione capillare per mezzo della stasi. Parrebbe insomma di vedere o una reazione di difesa delle pareti capillari verso la perdita di liquido da parte del plasma o una minor tendenza del liquido stesso alla fuoriuscita, tutte le volte che il plasma per le proprie condizioni di composizione presenta un deficit fisico-chimico delle normali possibilità a trattenere e richiamare liquidi mediante il potere d'imbibizione delle proprie proteine. E allora come mai spiegheremo l'insorgenza di edemi e di trasudati in ammalati in cui il reperto più evidente è proprio una diminuzione della proteinemia e della pressione osmotica-colloidale del plasma?

Faccio notare prima di tutto che anche nelle mie ricerche risulta l'importanza che il fattore meccanico ha nell'aumentare la normale perdita di liquido dal sangue ai tessuti non solo ma che in tutti i casi, sia normali che patologici, è evidente che durante la stasi tale perdita si accompagna a parziale fuoruscita di proteine, ciò che si riflette nella diminuzione costante del rapporto albumine; globuline. Si avvera cioè nella stasi quel fenomeno che il Melli (loco cit.) poneva a base della formazione dei trasudati e che secondo quest'autore non è che il primo gradino di un fenomeno che progressivamente si fa più intenso quanto più si passa (ciò che clinicamente succede) dalla trasudazione all'essudazione: in questi casi però esistono dei fattori meccanici o tossici violenti che agiscono sui capillari, ne alterano vieppiù l'integrità anatomica sì che, a seconda del grado della lesione, plasma più o meno ricco di proteine può passare attraverso le lacune patologicamente formatesi, trasudando dapprima frazioni proteiche a molecola di minor diametro, cioè le albumine, ed in seguito anche quelle a molecole grandi e grandissime come è per le globuline e per il fibrinogeno.

È questo certamente il meccanismo di tutta una serie di trasudazioni ed essudazioni in cui il fattore meccanico o tossico locale è più che sufficiente a spiegarne la genesi, indipendentemente da quella che può essere l'importanza della proteinemia e della pressione colloidosmotica del plasma;

però vi è un'altra categoria di trasudati e di formazioni edematose generali (ed anche localizzate) in cui il fattore meccanico non può essere chiamato in causa ed è proprio la categoria degli edemi nefrosici, degli edemi da fame, di alcuni edemi tossici nonchè quelle forme, come l'edema di Quincke, che vengono vagamente denominate angioneurotiche. È a spiegare parzialmente l'eziopatogenesi di questi edemi che in base ai lusinghieri dati sperimentali sul potere di imbibizione delle proteine plasmatiche s'era chiamata in causa recentemente l'importanza della pressione colloidosmotica del sangue. È proprio in questi casi che spessissimo edema e iponchia coesistono e facile era il collegarne la presenza come effetto e causa tanto più che l'esperimento di laboratorio pareva darne la più lusinghiera attestazione.

Senonchè la successiva osservazione doveva portare sempre maggiori contributi a rendere difficile la ammissibilità della teoria osmotico-colloidale dell'edema non meccanico nè infiammatorio: anemie gravissime, con perdita di proteine seriche intensa e corrispondente abbassamento della pressione colloidosmotica, non presentavano accenno a formazioni edematose ai pari di altre sindromi con condizioni di « anemia plasmatica » analoghe; d'altro lato si poteva assistere anche a sindromi di nefrosi lipoidea (la malattia edematigena per eccellenza) senza edemi se pur con presenza di abbassamenti enormi della pressione colloidosmotica mentre si osservava il riassorbimento di edemi prima dell'aumento della pressione colloidosmotica in nefrosici gravi. Due casi appunto di quest'ultimo fenomeno sono stati recentemente studiati a fondo e largamente illustrati dal Puddu (10) della nostra Clinica, al lavoro del quale rimando per una ulteriore conoscenza dell'impostazione moderna della genesi degli edemi non da stasi.

Quello che a me interessa qui stabilire è come nelle mie ricerche abbia potuto costatare non solo l'assenza talora di edemi in ammalati nel cui siero esisteva un notevole abbassamento della pressione colloidosmotica ma anche che appunto in questi malati (e fra questi più marcatamente nei portatori di edema), si è osservato una diminuzione della trasudazione di liquido dai vasi ai tessuti in perfetta opposizione a quanto avveniva nei normali e contrariamente ad ogni logica supposizione che si basasse sulla classica teoria, sostenuta da Govaerts, Schade, ecc.,dell'importanza della pressione colloidosmotica del sangue in rapporto all'origine dell'edema.

Una spiegazione a questi fatti si può avere qualora si supponga che alcuni tipi di edema (quali per es. quello da fame del nostro caso N. 4) siano dipendenti da una alterazione del meccanismo di imbibizione dei tessuti in causa di particolari disfunzioni cellulari per cui l'acqua anzichè venir assunta nell'interno dei corpi cellulari stagna negli spazii intercellulari e infratissulari che da virtuali diventerebbero reali, che in altre parole tali forme di edema siano una risultanza della diminuzione della normale avidità idrica dei tessuti. È chiaro che in tali condizioni i tessuti richiederanno al sangue una quota idrica minore di quella che essi richiedono normalmente.

Si avrà perciò una diminuzione del passaggio di liquido dai capillari ai tessuti, in seno ai quali pur essendo diminuito l'afflusso idrico si avrà tendenza all'edema per l'incapacità dei tessuti stessi a far seguire all'apporto idrico quella serie di passaggi che termina coll'eliminazione del liquido stesso dalla compagine dei tessuti.

Ecco perchè nei miei casi patologici, specie in quelli in cui eravi stato generale di subedema o vero edema, si poteva costatare tra arteria e vena un

bilancio idrico meno passivo che nei casi normali: fatto che di per sè stesso è una prova in più per la genesi tissulare di alcune forme di edema e per la scarsa importanza che in rapporto a questo problema va realmente data alla pressione colloidosmotica del sangue.

Veniamo ora a prendere in considerazione un altro fatto, non meno importante, da noi costatato e di tutt'altro che semplice interpretazione. Si tratta dell'aumento della proteinemia nel sangue venoso rispettivamente a quello arterioso e che come si è visto, dalla comparazione delle variazioni percentuali, è nella quasi totalità dei casi maggiore di quello che sia la riduzione di volume del plasma già interpretata come dovuta ad un processo che assomiglia ad una ultrafiltrazione di acqua dai capillari nei tessuti. Scartata coll'arterializzazione contemporanea e completa di tutti i campioni di sangue, come già esposi, la possibilità che parte della quota idrica del plasma fosse sottratta oltrechè da un passaggio dai capillari ai tessuti da un fenomeno di imbibizione dei globuli rossi, non ci resta altra soluzione per spiegare l'eccesso di concentrazione del plasma che quella dell'ipotesi di un passaggio di proteine dai tessuti al plasma stesso.

L'attuale stato della conoscenza sulla genesi delle proteine seriche è tutt'altro che chiaro e pacifico, al pari di quello sulla reale funzione biologica di queste proteine.

Non starò qui a riesumare le numerose teorie sulla funzione delle proteine del plasma e i non meno numerosi studi di cui il problema è stato causa, mi basterà accennare come a questi corpi oggi si ammettono proprietà diverse ed importanti per il biochimismo generale, meccaniche, protettive, immunitarie, ecc.: per tutto quanto riguarda questo problema rimando al completo capitolo della Biochimica del Rondoni sulla composizione del sangue (pag. 440 e seg. della ed. 1933). Circa la genesi dei corpi proteici del plasma i pareri sono universalmente discordi: in un suo recente lavoro, largamente documentato, sulla crasi proteica negli epatici, Cionini (11) sosteneva la ipotesi che al fegato spettasse il ruolo più importante nella produzione delle proteine plasmatiche e che un 'alterazione di quest'organo portasse necessariamente, per intrinseca lesione del tessuto responsabile della proteinogenesi, ad un disturbo della crasi proteica quale egli aveva costatato nei suoi malati.

Indipendentemente da quello che è il risultato delle mie ricerche, a me pare che tale affermazione non possa venir posta in via assoluta, ciò che del resto è riconosciuto dallo stesso Cionini che con serena critica ammette che « il midollo osseo, frequentemente leso nelle affezioni croniche del fegato e probabilmente interessato nella genesi delle proteine del plasma, potrebbe non essere totalmente estraneo alle alterazioni del quadro proteico nelle epatopatie ».

Ricordo qui come Kisch (12) in base ad una larga serie di esperienze sia cliniche che sperimentali, con bloccaggio del sistema reticolo-endoteliale, abbia portato un contributo tutt'altro che indifferente alla possibilità che sia il sistema reticolo-endoteliale la sede d'origine delle proteine del plasma. Non va dimenticato d'altra parte che mentre, in base agli studi di Krogh (13) (e le mie attuali ricerche, come già esposi, concordano con le idee di questo autore), non si avrebbe assolutamente in condizioni normali passaggio di sostanze proteiche dai capillari ai tessuti, la linfa proveniente dai tessuti è

sempre più o meno ricca di sostanze proteiche, sostanze che evidentemente hanno origine nei tessuti stessi.

Ora perchè non potrebbe anche il sangue, nel suo passaggio attraverso taluni letti capillari arricchirsi di proteine al pari della linfa? Non sono certo le condizioni anatomiche dei capillari quelle che impediscono il passaggio di proteine dagli spazi tissulari al letto vasale: la costituzione del capillare sanguigno è infatti fondamentalmente la stessa di quella del capillare linfatico e questo sappiamo ormai (Rondoni loc. cit. pag. 542) terminare non già con una larga boccuccia negli spazii infracellulari dei tessuti, bensì a fondo cieco, formando un sistema chiuso nè più nè meno come quello sanguigno.

È bene questa ipotesi che io debbo con larga possibilità prospettare se debbo spiegare il perchè dell'eccesso di concentrazione proteica del sangue venoso su quello arterioso, eccesso individuato dalla disparità di concentrazione proteica rispetto alla diminuzione di volume del plasma in seguito alla perdita di parte ultrafiltrabile.

Noto qui infine un fatto interessantissimo messo in evidenza dalle mie ricerche e cioè, che mentre negli individui normali tra arteria e vena non v'è alterazione del rapporto albumine: globuline, come se la quota proteica di nuovo ingresso nei capillari fosse ugualmente ripartita fra albumine e globuline, nei casi patologici presi in considerazione ed in cui generalmente oltre ad un abbassamento medio della proteinemia si osservano anche abbassamenti notevoli od addirittura inversioni del rapporto albumine:globuline, si ha anche tra arteria e vena una caduta del rapporto albumine:globuline; verrebbe cioè *documentato alla fonte stessa della proteinogenesi il disturbo metabolico per cui l'organismo in determinate condizioni è costretto ad una produzione di globuline maggiore di quella delle albumine.*

Mi è opportuno qui ricordare che il Cionini nel lavoro citato viene a conclusioni analoghe, limitando però al fegato la maggior parte del processo.

In base anche alle ricerche di Kisch io credo però che si dovrebbe estendere la genesi delle proteine plasmatiche a tutto l'organismo o quanto meno a quegli organi in cui più importante è l'estensione del sistema reticolo-endoteliale: nel caso delle mie ricerche, il midollo osseo, di cui sono particolarmente ricchi l'avambraccio e la mano, territori di irrorazione dei vasi della piega del gomito da cui io ho attinto il materiale di studio.

Mi sono chiesto inoltre d'onde gli organi suaccennati traessero il materiale azotato per la fabbricazione delle proteine plasmatiche e pertanto ho voluto vedere quali variazioni presentasse fra arteria e vena il contenuto del sangue in aminoacidi. Ho condotto la ricerca in alcuni dei casi su elencati, effettuando le determinazioni col metodo di Folin, ed ho effettivamente constatato che in tutti i casi si aveva regolarmente una diminuzione del tasso degli aminoacidi dall'arteria alla vena. Senonchè con un calcolo semplicissimo mi sono anche convinto che la quantità di N ceduta ai tessuti in tal modo era assolutamente insufficiente a coprire l'eccesso d'aumento della quota proteica tra arteria e vena. Questo fatto avrebbe dovuto infirmare alla base tutta l'attendibilità dei miei risultati sulle variazioni della proteinemia e la già esposta teoria della genesi tissulare delle proteine se non mi avessero soccorso due ordini di fatti e cioè, primo, che tutte le mie determinazioni furono fatte in individui a digiuno e cioè con basso tasso ematico di aminoacidi e, secondo, la nozione di *quella riserva di N proteico* e non pro-

teico che si sa oggi esistere e che consiste nella presenza in determinati organi sia di materiali proteici non ingranati nei processi vitali (Rondoni, Biochimica, pag. 710) sia, più particolarmente, di aminoacidi di riserva e la cui origine può benissimo esser data dalle iperaminoacidemie alimentari.

Nulla contrasta che questi depositi di materiali, riforniti appunto nel periodo digestivo, siano quelli che con costante regolarità forniscono al tessuto generatore delle proteine plasmatiche il quantitativo di azoto necessario al lavoro di sintesi.

Conclusioni.

Lo studio contemporaneo della composizione e dei volumi del plasma nell'arteria e nella vena dello stesso distretto vasale si è dimostrato interessante sotto molteplici punti di vista, sia che si sieno presi in considerazione individui normali sia che la ricerca sia stata pratcata sopra ammalati con ipoproteinemia, abbassamento del rapporto albumine: globuline, presenza o no di edemi, sia infine che l'esame sul sangue venoso sia stato eseguito su sangue prelevato senza stasi o dopo stasi.

Riassumendo in breve i dati osservati e la loro interpretazione, dal complesso delle ricerche emerge che nel passaggio attraverso il letto capillare il sangue va soggetto a perdita di una certa quantità della parte ultrafiltrabile del plasma, perdita dovuta al passaggio di tale quota dai capillari ai tessuti.

La quota di ultrafiltrazione dai capillari ai tessuti risulterebbe legata più alle peculiari proprietà d'imbibizione dei tessuti che alle caratteristiche fisicochimiche (pressione colloidosmotica) del sangue.

La stasi aumenta questa quota di filtrazione non solo, ma è causa di una fuoriuscita di sostanze proteiche dal lume vasale negli intestizi tissulari.

Costantemente (per il distretto capillare che fa capo ai vasi della piega del gomito) si avrebbe un ingresso di proteine neoformate dai tessuti al plasma: la quota proteica di nuovo ingresso sarebbe negli individui normali ugualmente ripartita fra albumine e globuline; nei malati con ipoproteinemia ed abbassamento del rapporto albumine :globuline si avrebbe invece un maggior apporto di globuline. In base a questi fattori ed a dati comparativi di ricerche d'altri AA. sulla genesi delle proteine plasmatiche sarebbe logico ritenere che queste originino dagli elementi del sistema reticolo-endoteliale particolarmente da quello del midollo delle ossa.

L'insieme delle ricerche, mentre fra l'altro conferma la presenza nella vena sia prima che dopo stasi di una pressione colloidosmotica più alta che nell'arteria, porta un contributo di più alla importanza dei fattori extraematici per la genesi di alcune categorie di edema quali l'edema nefrosico e l'edema discrasico, negando alla pressione colloidosmotica del sangue quell'importanza che per tale genesi le era stata finora ascritta.

RIASSUNTO.

L'A. studiando in uomini sani ed in ammalati con crasi idro-proteica del sangue alterata per ipoproteinemia, abbassamento del rapporto albumine; globuline, iponchia, con presenza o no di edemi, il comportamento della crasi idro-proteica del sangue arterioso e venoso dello stesso distretto di irrigazione (piega del gomito), ha trovato tutta una serie di variazioni della crasi

idroproteica, dalla cui interpretazione vengono argomentate nuove ipotesi circa l'origine degli edemi nefrosici e discrasici e la genesi delle proteine del plasma.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Barath E. Klin. Wochensch., 10 pag. 552, 1931.
(2) Kylin E. Arch. f. exp. Path., 156, pag. 401, 1931.
(3) Meyer P. Zeitsch. f. klin. Med., 117, pag. 259, 1931.
(4) Melli G. Riforma Medica, n. 40, 1926.
(5) Id. Lo Sperimentale, fasc. 4, 1926.
(6) Id. Arch. di pat. e clin. med., vol. VI, fasc. V, 1927.
(7) Stefanutti. Policlinico, Sez. Med., febbraio 1934.
(8) Hamburger. Cit. da Rondoni. Biochimica, pag. 438, U.T.E.T., Torino, 1933.
(9) Schade e Clausen. Z. klin. Med., 100, pag. 363, 1924.
(10) Puddu. Minerva Medica, vol. I., pag 839, 16 giugno 1934.
(11) Cionini. Arch. p. le Sc. Med., vol. 57, 6 giugno 1933.
(12) Kisch. Klin. Woch., 1923, n. 31.
(13) Krogh. *Anatomie u. Physiologie der Kapillaren*. Springer, Berlin, 1929.
(14) Rondoni. Elementi di Biochimica, U.T.E.T., Torino, 1933.

II.

Clinica Medica Generale della R. Università di Genova
Direttore: Sen. Prof. N. Pende.

L'ipofonesi sull'estremo esterno della clavicola secondo Pende per il rilievo di alterazioni apicali incipienti.

Dott. Francesco Landogna Cassone, assistente.

È risaputa la predisposizione degli apici polmonari a divenire sede delle prime lesioni tubercolari anche se meno manifeste di altre lesioni a sede sottoapicale. Il processo morboso iniziale, pretisico, predilige, infatti, le regioni apicali (1), per le note cause di minore ventilazione, irrorazione e nutrizione di esse, anche se — come oggi si ritiene — è nelle regioni sottoapicali che poi appaiono più spesso le prime lesioni distruttive o tisiche. E pertanto, senza

(1) Cfr. Boeri: *L'inizio della tubercolosi polmonare nell'adulto*, Relazione al IV Congresso Nazionale per la lotta contro la tubercolosi, Bologna, 11-14 ottobre 1931-IX. Quest'A. giustamente osserva che come « inizio » si deve intendere quello stadio della malattia in cui essa si rende più o meno manifesta clinicamente (momento preciso difficile a stabilire, per cui, piuttosto che di forme *iniziali*, dovrebbe parlarsi — come ha notato il Breccia — di forme e sindromi di *palesamento*). E distingue opportunamento: *a*) un *inizio nel senso etiologico*, il vero inizio, che concerne la penetrazione del bacillo nell'organismo, difficile a riconoscersi; *b*) un *inizio nel senso anatomico* (lesione anatomica iniziale) vicino cronologicamente al primo, certo più preciso, ma sempre poco palese nei suoi primordi; *c*) un *inizio nel senso radiologico*, ossia il momento in cui la malattia diviene palese ai raggi X; *d*) l'*inizio clinico*, cioè il primo momento in cui la tubercolosi diviene palese clinicamente, quello che ci interessa in modo speciale. Sappiamo, del resto, come sotto la denominazione di *morbo tubercolare* sia stata descritta da E. Maragliano una sindrome vaga, complessa, febbrile, che l'insigne clinico attribuisce alla tossiemia dell'infezione tubercolare, senza che si abbia ancora una lesione anatomica. V., per tutti, il *Trattato della Tubercolosi*, diretto dal prof. Luigi Devoto, Milano, Vallardi, 1931-32.

trascurare la ricerca di focolai specifici iniziali in altre parti del polmone — massime sotto la clavicola, nella regione scapolare, nel cavo ascellare (2), e, nei bambini, nei lobi inferiori — la nostra prima e particolare attenzione si rivolge all'apice, e la diagnosi precoce della malattia è tutta dominata dalla presenza di processi produttivi o fibroproduttivi risiedenti in tale punto.

Ricorderò, in proposito, brevemente come:

I) Con l'*ispezione* e la *palpazione* si sia cercato di precisare la maniera di espandersi della regione apicale nella inspirazione, lo stato dei muscoli della regione stessa e la dolorabilità delle parti alla pressione profonda. E come nella tubercolosi siano stati messi in rilievo: *a*) la *depressione inspiratoria sopraclavicolare* [Revillet (3)], più accentuata dal lato dell'apice colpito; *b*) il cosiddetto *ritardo crociato dei movimenti respiratori* [Turban (4)], indicante che da una parte tarda ad espandersi l'apice, dall'altra la base del polmone; *c*) *asimmetrie toraciche*, massime scapolari (Fichera); *d*) il *mioedema*, intumescenza che lo Schiff (5), per primo, vide formarsi percuotendo sul ventre di muscoli atrofici, confermata nei tubercolotici da una serie di ricercatori e trovata dal Morelli (6) tanto più intensa quanto più grave è la tossi-infezione specifica; *e*) la *contrazione peristaltica* di Auerbach (7), la quale consiste in due rialzi, che si formano ai lati della suddetta intumescenza determinatasi nella zona percossa, e vanno lentamente scomparendo a guisa di onde in direzione opposta; *f*) i *riflessi tendinei* di Collin e Zola (8), i quali, portando l'eccitazione meccanica direttamente sulle inserzioni tendinee dei muscoli del cingolo scapolo-omerale, videro tali riflessi più vivaci dal lato affetto; *g*) la *reazione miotonica del trapezio*, consistente nella sua ipereccitabilità elettrica o meccanica con formazioni di nodi di contrazione quando se ne pizzica il ventre, reazione trovata evidente da Loeper e Codet (9) nei processi apicali acuti. Questa ipereccitabilità muscolare ha formato poi oggetto di studi particolari da parte del Verrienti (10) e del Fici (11). Sono stati osservati inoltre: *h*) la *rigidità tonica dei muscoli intercostali*, special-

---

(2) Veggasi, per es., FRANCO M., *Il cavo ascellare quale zona d'allarme nella tubercolosi polmonare*, Folia medica, 1920, n. 24.

(3) REVILLET, *Sur un signe fourni par la dépression inspiratoire sus-claviculaire dans la tuberculose pulmonaire*, Semaine médicale, 1893, pag. 449.

(4) TURBAN, *Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose*, Wiesbaden, 1899.

(5) SCHIFF, cit. dal CORNET, *Die Tab. in Nothnagel's spec. Path. u. Ther.*, Bd. XIV, Abt., II; e da DE RENZI e BRUSCHINI, in CANTANI e MARAGLIANO, *Trattato ital. di Patologia e Terapia med.*, Milano, Vallardi, vol. I, p. III.

(6) MORELLI, *Il mioedema quale sintoma precoce di tub.*, Boll. della Soc. Eustachiana, 1908, fasc. II. Cfr. anche BROADBENT (*Moidema in pulm. tub.*, Lancet, 1900), che lo trova soltanto nelle affezioni lievi di un apice; e WALSHAM (*Moidema in pulm. tub.*, Ibid., 1900, pag. 230) secondo cui esso indicherebbe sempre una tubercolosi avanzata.

(7) AUERBACH, cit. da EICHHORST, *Trattato di Pat. e Ter. spec. med.*, Trad. it., Milano, S.E.L., vol. IV, 1909.

(8) COLLIN e ZOLA, Gazette des Hôp., 1919, n. 20 e 48.

(9) LOEPER e CODET, *Le signe du trapèze dans la tub. pleuro-pulm.*, Soc. méd. d. Hôp., Paris; Zeitschr. f. Tub., Bd. XXIX, H. 6, pag. 345; *La réaction myotonique du trapèze dans la tub. pleuro-pulm.*, Progrès méd., VIII, 11, 1917.

(10) VERRIENTI P., *Sulla ipereccitabilità muscolare nella tub.*, La Riforma med., 1919, n. 28, pag. 571.

(11) FICI V., *Contributo allo studio clinico e patogenetico dell'ipereccitabilità meccanica muscolare nella tubercolosi polmonare apicale*, Tubercolosi, vol. XIII, fasc. 3, 1921.

mente al disopra della clavicola o a livello del primo spazio intercostale [Pottenger (12)]; *i) il maggior incurvamento e l'ipotrofia con abbassamento del muscolo cucullare e della spalla omolaterale* (segno di Federici-Gabbi), di cui si sono occupati espressamente Ponticaccia e Pampuri (13); *l) l'ipotrofia del bordo esterno dello stesso muscolo* [segno del Boeri (14)], illustrato con elettromiogrammi dal Jafolla (15); *m) l'ipotrofia degli scaleni* (segno dell'Antonini); *n) l'atrofia dei muscoli della cintura scapolo-omerale* (segno del Boixa); *o) l'ipotrofia del fascio interno dello sterno-cleido-mastoideo del lato affetto* [segno del Concato (16)]; *p) l'ipertrofia compensatoria di quello del lato opposto* (segno del Boeri); *q)* il *diminuito sollevamento dell'angolo mediale della scapola durante l'inspirazione* (segno angolo-scapolare del Baccelli), bene studiato dal Crispolti (17); *r)* la *minore mobilità dell'acromion di un lato* (Kuthy); *s) diminuzione* (od aumento in fasi più avanzate) *del fremito toraco-vacale sull'apice affetto*. Sono stati notati ancora; *a)* la *dolorabilità alla pressione del punto medio del bordo esterno del cucullare* [Boeri (18)] *b)* la *dolorabilità alla pressione dei muscoli della regione sopraspinosa* [Boeri, Sabourin (19)]; *l'iperalgesia dei muscoli toracici corrispondenti alla sezione polmonare interessata dal processo specifico* [Porges (20)]; *d)* le *paresi dolorose del plesso brachiale*, osservate non raramente nella tubercolosi apicale da Lévi e Molin De Teyssière (21) preceduti dal De Renzi (22) e dal Desplats (23); *e)* la *dolorabilità suscitata premendo sui muscoli del primo, secondo, terzo spazio intercostale nel fondo del cavo ascellare* [Jacono (24)];

---

(12) POTTENGER, *Muskelspasmus u. Degeneration*, Beitr. z. Klin. d. Tub., Bd. XXII, pag. 1.

(13) PONTICACCIA e PAMPURI, *Il segno di Federici*, Giornale di Clinica medica, 1923, n. 12.

(14) BOERI, Folia medica, 1915, n. 1.

(15) JAFOLLA F., *Studi grafici sulla ipotrofia del cucullare nella diagnosi precoce della tubercolosi polmonare incipiente. Sintoma del Boeri*, La Riforma medica, 1923, n. 4.

(16) CONCATO, cit. dal CAVALLERO, in BROUARDEL e GILBERT, *Trattato di Med. e Ter.*, Trad. it., S.T.E.T., vol. IX, p. II, 1912. Sull'atrofia dei muscoli prossimiori al focolaio specifico, insorgente sovrattutto nelle lesioni tubercolari croniche dell'apparato respiratorio, atrofia menzionata in quasi tutti i trattati di Patologia, cfr. particolarmente: DE RENZI, *La tisichezza polmonare*, Napoli, 1889; DE-RENZI e BRUSCHINI, in CANTANI e MARAGLIANO, Op. cit., vol. I, p. III, pag. 375; BOZZOLO, *Sulla diagnosi precoce della tubercolosi polmonare*, Soc. Tip. Fior., 1901; EICHHORST, *Trattato* cit., pag. 835; PIÉRY M., *La tub. pulm.*, Bibliothèque d. la tub., Paris, Doin, 1910, pag. 271; CARCASSONNE, cit. dal CAVALLERO, in BROUARDEL e GILBERT, *Trattato* cit., loc. cit., pag. 142; BRECKE, in BRAUER, SCHRÖDER e BLUMENFELD, *Handbuch d. Tub.*, Leipzig, Barth, 1914, Bd. I, pag. 594; STRÜMPELL, *Trattato di Patologia medica e Terapia*, 12ª Edizione italiana, Milano, Vallardi, 1931, vol. I, p. I, pag. 435.

(17) CRISPOLTI, *Il segno angolo-scapolare di Baccelli nella semiologia polmonare*, Policlinico, 1907, n. 9, pag. 381.

(18) BOERI, Nuova Rivista clin. e terap., 1906, n. 6.

(19) SABOURIN, Journ. des Pratic., 1910, n. 30.

(20) PORGES, *Die Bedeutung d. reg. Muskelempfindlichkeit f. d. Diagnose d. Lungentub.*, Deutsch. med. Wochensch., 1916, n. 37.

(21) LÉVI A. e MOLIN DE TEYSSIÈRE, *Les parésiens douloureuses du plexus brachial par tub. pleuro-pulmon. d. sommet.*, Soc. méd. des Hôp., 28 dicembre 1917; Zeitsch. f. Tub., Bd. XXIX, H. 6, pag. 349.

(22) DE RENZI, *La tisichezza polmonare* cit.

(23) DESPLATS, cit. da DE RENZI e BRUSCHINI, in CANTANI e MARAGLIANO, Op. cit.

(24) JACONO, La Riforma medica, 1922, n. 23.

f) la *dolorabilità alla pressione nella fossetta del Morenheim* (Goglia); *g*) *nella fossa sopraclavicolare minore* (Maestrini); *h*) il *persistente arrossamento alla pressione in corrispondenza di una regione apicale* (Espina Y Capo); *i*) la *maggiore copia di capillari visibili dal lato affetto o rispettivamente più colpito* [Lucacer (25), Jacchia (26)].

Ma il rilievo delle suddette turbe trofiche dei muscoli non sempre si può fare facilmente in periodo precocissimo della malattia e riesce di scarsa o di nessuna utilità in epoca tardiva. Alla maggior parte dei segni di alterata eccitabilità muscolare non è stato riconosciuto valore patognomonico per la tubercolosi [Graves e Stokes (27), Millbacher (28), Stadelmann (29), Ziemssen (30), James (31), Eichhorst (32), Fici (33)]. Per quel che concerne, poi, la dolorabilità del torace, occorre anzitutto eliminare — come bene osserva L. Ferrannini (34) — ogni causa di dolore risiedente nelle ossa (osteite, periostite, carie costale, ecc.), escludere che esso sia di natura nevralgica, reumatica, ecc. Ed è noto che spesso — come rileva lo stesso Boeri — tanto l'ipotrofia quanto la dolorabilità prevalgono da un lato, anche se l'affezione sia o almeno appaia soltanto dall'altro (35). Maggior valore pratico avrebbe la modificazione dei capillari cutanei, perchè sarebbe di precoce comparsa e di facile rilievo.

II) La *percussione* dell'apice è diretta — com'è noto — a ricercare sia la diminuzione di sonorità (ipofonesi), sia l'abbassamento del margine superiore, indici di ipoventilazione oppure di raggrinzamento fibroso.

a) Una percussione digito-digitale leggera (Kroenig) stando il paziente con il capo eretto ed i muscoli del cingolo scapolare rilasciati, o una percussione eseguita con un martelletto sulla lamina più stretta di un plessimetro a Z o sulla costa spessa di questa lamina; ovvero — come fa il Goldscheider (36) — una percussione leggerissima su uno speciale plessimetro ad asta, collocato tra i fasci d'inserzione dello sternocleidomastoideo, consentono di precisare il limite superiore del suono polmonare sul margine del cucullare, e di stabilirne la distanza dal margine superiore della clavicola, fa-

---

(25) Lucacer, Comunicazione alla Sezione Regionale Siciliana della Federazione per la lotta contro la Tubercolosi, maggio 1932.

(26) Jacchia, Comunicazione alla Società Medica Triestina, 22 giugno 1934.

(27) Graves e Stokes, cit. dallo Eichhorst, *Trattato* cit.

(28) Millbacher, cit. dal Cornet, *Die Tub.* cit.

(29) Stadelmann, *Klin. u. therap. Untersuchungen b. Phthisis pulm.*, Deutsch. med. Wochensch., 1901, n. 26.

(30) Ziemssen, *Klin. Vorträge v. Respirationsapparat. z. Diagnost. d. Tub.* Liepzig, Vogel, 1888.

(31) James, cit. da De Renzi e Bruschini, in Cantani e Maragliano, Op. cit.

(32) Eichhorst, *Trattato di Pat. e Ter. spec. med.* cit.

(33) Fici, Op. cit., pag. 14 dell'estratto.

(34) Ferrannini L., *Manuale di Semeiologia medica fisica e funzionale*, 5ª Ed., Napoli, Idelson, 1928, pag. 70.

(35) Dei suddetti segni di atrofia e di dolorabilità il Boeri ha dato una geniale interpretazione metamerica, controllata rigorosamente con le nozioni anatomiche (cfr. la Relazione al IV Congresso Nazionale per la lotta contro la tubercolosi, cit., pagg. 15 segg.).

(36) Goldscheider, *Die Perkussion der Lungenspitzen*, Berlin. klin. Wochenschr., 1907, pag. 1267.

cendo riconoscere così l'altezza dell'apice [Ostreich (37), Landolfi (38), ecc.], il quale, quando è sede del processo tubercolare, presenta minore estensione al disopra della clavicola, minore chiarezza e minore mobilità (Renault).

b) Il suono di percussione si può *ascoltare anche alla bocca*, come il Cardarelli consigliava fin dal 1870 (39), giacchè, mentre percuotendo sul polmone sano non si riesce a far vibrare l'aria contenuta nei bronchi e perciò il suono non si trasmette alla cavità orale, avviene il contrario se si percuote sul polmone addensato per infiltrazione tubercolare.

c) Inoltre, con l'indagine della *transonanza plessimetrica* [Guenau De Moussy, Fernet, Tinozzi (40)], ossia percuotendo col dito direttamente sullo sterno o sulla clavicola ed ascoltando con l'orecchio appoggiato sul dorso in un punto opposto, il suono di percussione — normalmente basso, metallico, vibrante — diventa, in caso di infiltrazione, più alto, più breve, smorzato.

d) In alcuni individui predisposti alla tubercolosi o affetti da tubercolosi incipiente o che hanno sofferto di una o più pleuriti, il Barbàra ha riscontrato un fenomeno paradosso, consistente in un anormale abbassamento dell'apice durante l'inspirazione e consecutivo innalzamento durante la espirazione (41).

e) La diminuzione dell'ampiezza dell'apice colpito è stata dimostrata anche dal Signorelli percuotendo sul margine del cucullare.

f) Ed infine il Koranyi ha osservato che, se si fa flettere fortemente il capo del malato, il limite apicale superiore del lato affetto non s'innalza come di norma.

Però, oltre al fatto che l'apice polmonare destro è alquanto più basso del sinistro [Seufferheld e König (42)] e che nella regione apicale si possono trovare eventuali smorzamenti del suono percussorio pur essendo il polmone illeso, come hanno messo in rilievo varî AA. [Heisler (43), Kernig (44), Wolff-Eisner (45)], massime in soggetti marasmatici, da tempo obbligati a tenere il letto per altre affezioni, cause di errore sono: *a*) la semplice magrezza della regione apicale e l'atelettasia dell'apice per ipocapacità respiratoria (Breccia); *b*) le deviazioni anche brevi della colonna vertebrale in fan-

(37) Ostreich, *Die Perkussion der Lungenspitzen*, Zeitsch. f. klin. Med., XXXV, 1898, 5, 6.

(38) Landolfi, *Le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire par la recherche des points de submatité des sommets*, Sémaine méd., 1906.

(39) Cfr. in proposito Pansini, *Sull'ascoltazione orale del suono di percussione toracica di Cardarelli*, Gazz. intern. di Medicina, 1903, n. 6; Probi, *Della percussione del torace ascoltata alla bocca*, Rif. med., 1904.

(40) Tinozzi, *Della transonanza plessimetrica del torace applicata alla diagnosi della tubercolosi polmonare incipiente*, Rif. med., 1906.

(41) Barbàra, *Sopra un fenomeno paradosso constatabile con la percussione dell'apice polmonare*, Comunicazione fatta alla R. Acc. delle Scienze Med. di Palermo il 30 novembre 1921; Riv. San. Sic., 1922, n. 2; La Medicina Italiana, 1923, n. 1.

(42) Citati da Krause e Friedrich, *Beiträge zur Röntgendiagnostik von Lungenkranken*, Zeitsch. f. Elektrol. u. Röntgenkunde, Leipzig, 1908, pag. 65.

(43) Heisler, *Ueber Dämpfung an den Lungenspitzen ohne anatomische Veränderungen der Lungen*, Wiener klin. Wochenschrift, 1893.

(44) Kernig, *Ueber Dämpfung an den Lungenspitzen ohne pathologische Veränderungen in denselben*, Zeitsch. f. klin. Med., XXXIV, 1898, 3, 4.

(45) Wolff-Eisner, Soc. di Med. di Berlino, 3 marzo 1909.

ciulli o le coste spurie e gli esagerati prolungamenti dell'apofisi trasversa della 7ª vertebra cervicale [Devoto (46)]; *c*) le assimmetrie congenite, massime in soggetti che soffersero di rachitismo [Baeumler (47)]; *d*) le ipertrofie dei muscoli del cingolo scapolare in individui dediti a mestieri faticosi; *e*) le atrofie muscolari unilaterali della paralisi infantile e dell'emiplegia.

III) L'*ascoltazione*, poi, — la quale costituisce il metodo precipuo per la diagnosi della tubercolosi apicale, come per quella di qualsiasi altra parte del polmone — è diretta alla ricerca sovrattutto di fatti catarrali, ossia di *rantoli* all'apice. È noto come spetti al nostro Galvagni (48) il merito di avere, fin dal 1875, fatto rilevare che accostando l'orecchio alla bocca dei tisici si riesce a sentire spesso un rantolino fine, a timbro secco, ora inspiratorio, ora espiratorio [Baccarani (49), Campani (50), ecc.]. E sono stati particolarmente messi in rilievo: rantolini crepitanti o sottocrepitanti nella zona sopraspinosa (di Chauvet o di Landolfi), nella fossa del Morenheim, o interscapolari nelle prime forzate inspirazioni al risveglio del mattino (Murri); il respiro granuloso (Grancher), ecc.

Ma, a parte i *rumori muscolari*, che si producono agli apici allorchè il paziente, durante l'osservazione, si stringe nelle spalle e contrae fortemente il cucullare ed i muscoli soprastanti alla fossa spinosa (rumori che scompaiono continuando l'esame in condizioni normali):

a) vi sono casi in cui i focolai morbosi sono tanto piccoli o si trovano ancora siti così profondamente da non dare segno della loro presenza con modificazioni del mormorio vescicolare, nè con rumori accidentali apprezzabili anche dall'orecchio più abituato.

b) Inoltre il riscontro dei rantoli nelle fasi iniziali del processo morboso può non essere permanente: essi, infatti, qualche volta non si avvertono se prima non si faccia tossire il paziente, ovvero si percepiscono al mattino o certe ore del giorno dopo una lunga quiescenza della tosse.

c) Il rantolo orale del Galvagni, poi, è caratteristico specialmente della tubercolosi polmonare nel periodo cavitario e neppure è esclusivo di essa, essendo stato riscontrato dallo Schick (51) anche nella polmonite franca, nella bronchite capillare e nelle bronchiettasie.

d) Talora i rantoli apicali si mettono in evidenza soltanto dopo di avere praticato il massaggio dell'apice sopra la clavicola, come bene ha fatto notare il Boeri (52).

---

(46) Devoto, *Le pseudotubercolosi dell'apparato respiratorio*, nel *Trattato della Tubercolosi* cit., vol. I.

(47) Baeumler, *The early diagnosis of tuberculosis of the lungs*, Britisch. med. Journal, 1904, I, pag. 769.

(48) Galvagni. *Sulla ascoltazione dalla bocca e più precisamente sul rantolo orale*, Bollettino delle Scienze mediche, 1875, pag. 401.

(49) Baccarani, *Ueber die Auskultation der Mundhöhle*, Münch. med. Wochensch., 1903, n. 5.

(50) Campani, *Sulla ascoltazione orale*, Rivista critica di Clinica medica, 1904, n. 49.

(51) Schick, *Ueber orales Rasseln*, Wiener klinische Wochenschrift, 1923, n. 18.

(52) Boeri, *L'ascoltazione previo massaggio dell'apice e la dolorabilità corrispondente nella diagnosi fisica della tubercolosi incipiente*, Nuova Rivista clinico-terapeutica, giugno 1906, pag. 291.

e) In alcuni soggetti il catarro apicale compare o scompare secondo lo stato igrometrico dell'atmosfera o col cambiare di residenza (Turban).

f) È noto ancora come i segni locali possano nella donna apparire o rendersi più manifesti in prossimità dell'epoca mestruale.

g) E, per quanto rari, esistono casi in cui il catarro dell'apice non è di natura tubercolare [Kulbs (53), Fishberg (54), Liebermeister (55), ecc.]. Oltre, infatti, al caso di una bronchite diffusa in atto, in cui nessun valore ha il trovare rantoli negli apici, i quali partecipano al processo, nel periodo di risoluzione della stessa malattia possono persistere fatti catarrali all'apice mentre è già libero il resto dell'àmbito polmonare. Infiammazioni subacute agli apici sono state osservate dal Roubier (56) anche fra i postumi di bronchiti e di broncopolmoniti da gas asfissianti. Inoltre le polmoniti crupali apicali passano talvolta inosservate, e — come nota il Ferrio (57) — il nostro esame può coincidere con il periodo di loro risoluzione regolare o ritardata, con reperto di ipofonesi e di rantoli di ritorno agli apici. La tubercolosi apicale può essere simulata ancora da focolai circoscritti residuati da broncopolmoniti influenzali, massime — secondo quest'ultimo A. — allorchè la temperatura tarda a ritornare nei limiti normali ed il paziente si trascina in una lunga convalescenza. Inoltre — come bene ha fatto notare il Devoto — alcuni individui possono mostrare segni di catarro bronchiale non specifico nel corso di appendiciti e di annessiti croniche, di enterocoliti muco-membranose, e — come ha osservato il Di Pace — durante la mediterranea che si protrae a lungo. Anche altre infezioni, quali l'influenza, la pertosse, la difterite, il tifo, e financo la lebbra e la malaria (Devoto), possono indurre congestioni e catarri bronchiali. In ragazzi denutriti, deboli, di tipo linfatico (Sperk, Stoerk) ricorrono sovente catarri apicali semplici; e, connesse con lo stato clorotico, si possono osservare ipofonesi apicali con mormorio vescicolare inasprito, rumore inspiratorio esaltato e prolungato, accompagnati da dimagramento e da astenia (Laser, Devoto). Secondo quest'ultimo A. processi peribronchitici e sclerotizzanti in zone polmonari circoscritte, per lo più a destra, murmure esagerato o aspro, espirazione prolungata, pochi e fini rantoli stabili o transitori si possono anche riscontrare in seguito ad inalazioni continuate di polveri. Una tubercolosi bronchiolitica e peribronchiolitica apicale può essere simulaa ancora da una stenosi mitralica con stasi auricolare e congestione localizzata all'apice sinistro, tanto più che questa può, di tempo in tempo, dar luogo ad emottisi ed a febbre. Infine bronchiti localizzate agli apici, destanti il sospetto di fatti tubercolari, sono state qualche volta osservate dallo Hirtz (58) nei nefritici, e possono trarre

---

(53) KULBS, *Rasselgeräusche nebst den Lungenspitzen*, Zeitsch. f. klin. Med., LXXIII, 1911, n. 3, 4.

(54) FISHBERG, *Non tuberculous apical lesions*, New York med. Journ., 1913, n. 17.

(55) LIEBERMEISTER, *Ueber nicht tuberkulöse Lungenspitzenkatrarre*, Deutsch. med. Wochensch., 1921, pag. 266.

(56) ROUBIER, *Intoxication par les gaz et tuberculose pulmonaire*, Gazette méd. des Hôpitaux, 1920, pag. 277.

(57) FERRIO, *La diagnosi clinica delle malattie interne*, U.T.E.T., Seconda Edizione, 1926, vol. II, pag. 534.

(58) HIRTZ, *Diagnostic clinique de certains formes de bronchite albuminurique*, Presse médicale, 1898, pag. 365.

in inganno pure fatti catarrali sugli apici, che sogliono talora presentare certi individui affetti da stenosi nasale (Bluner, Richter, Laphan, Kroenig) e da affezioni rino-faringee croniche (Rist, Loss, Pal, Masini, Poppi, Calamida, Calogero, Scala).

Anche gli altri fenomeni — di minore importanza — che ci è dato rilevare all'ascoltazione degli apici, ossia a dire: il *respiro interciso* (che traduce l'aumentata resistenza al passaggio dell'aria attraverso il bronchiolo), lo *sfregamento pleurico della regione apicale* (fruscìo meno aspro e più breve degli sfregamenti nelle altre regioni per la scarsa mobilità respiratoria dell'apice), l'*indebolimento del mormorio vescicolare* e l'*espirazione prolungata*, non autorizzano da soli la diagnosi di tubercolosi incipiente. E, se è vero che la pleurite apicale secca è per lo più di natura tubercolare (59), tuttavia essa può persistere a lungo isolata [Beauchant (60)], prima, cioè, che insorgano lesioni dell'apice polmonare. L'indebolimento del mormorio vescicolare, poi, avrebbe — secondo il Bezançon (61) — significato più decisivo negli adulti anzichè nei fanciulli; e l'espirazione prolungata può essere un fatto fisiologico per l'apice destro, a causa della lunghezza maggiore del bronco di tale lato.

IV) Venendo, finalmente, all'indagine radiologica — la quale, com'è noto, è preziosa per una diagnosi di tubercolosi polmonare, consentendo di scoprire spesso localizzazioni più estese, più profonde e progredite di quanto non permettano i comuni esami semeiologici e talora perfino fatti antichi o incipienti che non dànno sintomi clinici — dirò come, oltre che alle localizzazioni nella fossa sottoclavicolare, quale sede di lesioni iniziali o rapidamente distruttive (*infiltrato sottoclavicolare* di Assmann, o *infiltrato precoce* di Redeker, o *pretisico* di Olrici, o *lesione intercleidolare* di Bernard), si debba anche radiologicamente dare importanza all'opacità più o meno intensa della regione apicale, massime se tale opacità non si rischiara nelle inspirazioni profonde e con i colpi di tosse [Kreuzfuchs, Holst (62)].

Ma, sebbene di rado, può darsi il caso di una tubercolosi conclamata (con bacilli nell'espettorato) in cui l'esame radiologico risulta negativo, perchè le lesioni sono poco estese, disseminate o nascoste da altre ombre normali o patologiche esistenti nella proiezione toracica, e, nei casi inizialissimi, il

---

(59) Cfr., per es., BACCARANI, *La pleurite corticale tubercolare circoscritta*, Rivista Ospitaliera, 31 dicembre 1915.

(60) BEAUCHANT, *Pleurite du sommet*, Presse médicale, 1917, pag. 105.

(61) BEZANÇON, *De la diminution du murmure vesiculaire aux sommets et in particulier au sommet droit. Sa valeur séméjologique.* Bulletin médic., 1907, pag. 1115.

(62) Tralasciando la ricca letteratura radiologica della tubercolosi polmonare in generale, ricordo per la radiologia degli apici particolarmente i lavori di: VIERHOFF, *Ueber radiographische Befunde bei Lungenspitzentuberkulose*, Deut. med. Wochensch., 1907, n. 15; KREUZFUCHS, *Zur radiologischen Differential-diagnose der Lungenspitzen-affektionen*, Wiener med. Wochensch., 1911, n. 37; ID., *Die radiologische Untersuchung der Lungenspitzen*, Münch. med. Woch., 1912, n. 2; BITTORF, *Ueber ungleichzeitiger Aufleuchten der Lungenspitzen in Röntgenbilde*, Fortschritte der Röntgenstrahlen, vol. XIV; ALBERS-SCHONBER, *Zur Röntgendiagnose der Lungenspitzenaff*, Ibid., vol. XVI; HOLST, *Zur Röntgendurchleuchtung der Lungenspitzen*, Münch. med. Woch., 1912, n. 30; LEVY-DORN e KORNET, *Das Röntgenbild des normalen Tarax mit Rucksicht auf die Diagnose der Phtisis incipiens*, Berl. klin. Wochensch., 1918, n. 21; KÖHLER, *Limiti del normale ed inizii del patologico in Röntgendiagnostica.* Trad. it., Milano, Sperling e Kupfer, 1932, pag. 422 segg.; MARAGLIANO V., nel *Trattato della Tubercolosi*, cit., vol. III.

reperto radiografico dell'apice può risultare negativo anche con radiografie ripetute in varia posizione, sia per la tenuità delle lesioni, sia perchè esse sono nascoste dall'ombra della clavicola o di una costa, per cui la diagnosi clinica sottile, delicata, può precedere quella radiologica. E, se è vero che l'osservazione (da farsi sulla negativa anzichè sulla positiva) di una velatura diffusa dell'apice può stare in rapporto con una tubercolosi locale, tuttavia è da ritenersi anzitutto fisiologico il reperto di una lieve velatura uniforme del campo apicale di destra, e — come bene osserva il Köhler — « un intorbidamento uniforme, diffuso di uno o di entrambi gli apici polmonari è da ritenersi sicuramente patologico solo quando il röntgenogramma, tecnicamente perfetto, ci permetta di rilevare l'esistenza di una o di almeno due ombre circoscritte (focolai), che si presentino con forma rotonda od angolosa, a differenza delle immagini vasali oblunghe ed esili ». E possono esistere altre cause di diminuita trasparenza apicale: o per limitazione del suo contenuto aereo, come nelle stenosi bronchiali e nella sinfisi pleurica; o per la copertura di altre ombre, come negli spostamenti della succlavia; o per la presenza di linfomi nella fossa sopraclavicolare. Differenze fra i due apici possono essere indotte, inoltre: *a)* dallo sviluppo prevalente della muscolatura della spalla da un lato; *b)* dalla contrattura involontaria dei muscoli stessi durante la posa; *c)* dalla posizione elevata della scapola; *d)* dall'assimetria di un torace scoliotico o cifo-scoliotico; *e)* dalla differente ampiezza degli spazi intercostali, di cui i più larghi appaiono sempre al paragone più chiari; *f)* dalla posizione asimmetrica assunta dal soggetto o dalla centratura inesatta del tubo. È stato rilevato ancora che in individui affetti da struma sovente si osserva un oscuramento dei campi apicali, massime nel loro tratto mediale (Assmann); e che nelle persone corpulente e nei soggetti a torace corto gli apici mostrano sempre una trasparenza scarsa [Köhler (63)]. Per quel che concerne, infine, il mancato rischiaramento di un apice durante le inspirazioni profonde o nei colpi di tosse, occorre badare che nel tossire il paziente non muti posizione, non sollevi una spalla, nè porti una mano alla bocca (Assmann). Per queste ragioni sovrattutto il Busi e il Maragliano V. hanno messo giustamente in guardia contro i referti radiologici su cui si basa, spesso troppo leggermente, la diagnosi di una tubercolosi iniziale.

***

Di fronte a queste incertezze nella interpretazione dei reperti ottenuti con l'esame fisico e radiologico delle regioni apicali, e data, d'altra parte, la straordinaria importanza che presenta per la prognosi e la terapia il riconoscimento precoce di una localizzazione del processo tubercolare in tale sede, si comprende l'interesse che acquista il potere aggiungere un segno nuovo, che accerti meglio tale localizzazione, a quelli già noti ed innanzi esaminati.

Si deve al Pende, mio Maestro, l'avere osservato come l'ipofonesi dell'apice polmonare sia dimostrabile nella maniera più netta percuotendo con il dito a martello direttamente sull'estremo esterno della clavicola, ossia sulla sua estremità acromiale, la quale, com'è noto, è larga e fortemente appiattita.

---

(63) Köhler, *Limiti del normale ed inizii del patologico in Röntgendiagnostica*, cit., pag. 427.

Io ho voluto studiare di proposito questo fenomeno, non soltanto nei soggetti — ricoverati nella nostra Clinica — con sicure alterazioni apicali specifiche, ma anche nei casi — venuti alla mia osservazione nell'ambulatorio dell'Istituto Biotipologico annesso alla Clinica stessa — nei quali una forma tubercolare iniziale si doveva fondatamente sospettare per la presenza dei seguenti dati: una tara tubercolare familiare, e, nell'anamnesi personale, scrofolosi, spina ventosa, ascessi freddi, carie ossee, ripetute bronchiti e fatti pleuritici; l'abito tisico, longitipo e microsplacnico (De Giovanni, Castellino P., Viola, Pende) e specialmente la conformazione toracica lunga e piatta o cilindrica e uniformemente ristretta (torace paralitico del Rokitanski), con scapole alate e collo scarno; l'abito di Stiller, la X costola fluttuante e la IX mobile, il cuore a goccia, la ptosi viscerale; l'abito slanciato, elegante, tipo Botticelliano; una certa tendenza alla melanodermia, o, invece, una notevole scarsezza di pigmento cutaneo, propria degli individui a pelo biondo-rosso Tizianesco (Landouzy), spesso di aspetto simpatico (*tabidorum facies amabilis* di Ippocrate); l'anisomastia; il rossore dei pomelli; l'alone gengivale rosso (Frederich Thomson); gli incisivi superiori lunghi e stretti diretti in basso ed indietro (Minerbi); il linfatismo, l'adenoidismo, la diatesi essudativa; la crescenza esagerata; elevazioni serotine della temperatura datanti da parecchi giorni o da mesi e labilità dell'equilibrio termico; debolezza bronchiale (Florand, François, Flurin); tosse sovrattutto mattinale, secca e talora con espettorato mucopurulento; facile dispnea; disfonia recidivante; dolori toracici; artralgia (pseudo reumatismo tubercolare del Poncet); splenomegalia pretubercolare (Tedeschi); cloroanemia; micropoliadenopatia (Legroux, Marfan, Grancher, Masucci) e sovrattutto adenopatia ascellare [Boeri (64)]; tachicardia afebbrile con ipotensione arteriosa; sudori notturni o mattutini; anoressia con dispepsia ipocloridrica ed ipocinetica; dimagramento; albuminuria ortostatica detta pretubercolare (Tessier); basedowismo; eretismo sessuale e, nella donna dismenorrea; iposurrenalismo, facile stanchezza, stato neurasteniforme; ipereccitabilità neuromuscolare e spasmofilia; talora — come osserva il Pende (65) — comparsa di nodi di eritema nodoso e indurato nelle parti estensorie delle estremità superiori ed inferiori; eruzioni di porpora a tipo di porpora reumatica; e, sovrattutto, emottisi che — com'è notissimo — segna l'esordio di molti casi di tubercolosi polmonare, anche se si verifichi in periodo di pieno apparente benessere ed in coincidenza delle mestruazioni.

Con l'indagine accurata di questo fenomeno — studiato mettendomi nelle migliori condizioni per evitare le cause di errore già segnalate — io ho potuto constatare non soltanto l'assoluta rispondenza dell'ipofonesi sull'estremo esterno della clavicola in tutti i casi di alterazioni incipienti dell'apice polmonare, già accertati con precedenti esami, casi nei quali tale reperto è più netto di quello rilevabile con la percussione sulle regioni apicali, ma anche in parecchi individui, che non sospettavano neanche di essere tubercolotici e venivano alla visita per altri disturbi, ma presentavano uno o più dei su elencati sintomi di orientamento diagnostico, la ricerca e la presenza

(64) Boeri, Relazione al IV Congresso Nazionale per la lotta contro la tubercolosi, cit., pag. 17.

(65) Pende, *Trattato sintetico di Patologia e Clinica medica*, cit., vol. III, pag. 648.

dell'ipofonesi in esame ha permesso di stabilire che la localizzazione polmonare era già avvenuta, di precisare l'apice colpito ed intraprendere, di conseguenza, la cura precocemente.

La genesi del fenomeno — di difficile interpretazione — può, forse, trovarsi sia nella migliore conducibilità che dei suoni prodottisi all'apice del polmone presenta l'osso clavicolare in confronto alle parti molli sopra apicali, sia nel fatto che all'estremo clavicolare esterno — come al vertice dell'angolo formato, nella cintura scheletrica dell'estremità toracica, dall'unione della clavicola con la scapola — tali suoni convergono intensificandosi.

Il controllo radiologico, eseguito nei casi di tubercolosi apicale incipiente da me studiati, ha dimostrato come all'ipofonesi sull'estremo esterno della clavicola corrispondesse quasi sempre una opacità più o meno intensa dell'apice omologo, opacità che non si rischiarava affatto o si rischiarava appena nelle inspirazioni profonde ed invitando a tossire ripetute volte l'ammalato. E talora ai raggi X è stato possibile in visite successive, mettere in evidenza nell'apice stesso macchioline oscure circoscritte, indice più netto di localizzazione specifica, come ho già accennato.

In parecchi dei soggetti, che presentavano la suddetta ipofonesi clavicolare, inoltre, la localizzazione specifica apicale ha potuto essere confermata anche con il rilievo di rantolini finissimi, bene localizzati e fissi; e in qualche altro caso — in cui l'ascoltazione era negativa — essi si sono potuti mettere in evidenza; in esami successivi, con il massaggio — sopra ricordato — della regione stessa, come vuole il Boeri; o provocando, per mezzo della somministrazione di ioduro di potassio per alcuni giorni, la congestione apicale secondo il Landouzy. La certezza assoluta dell'esistenza della malattia si è avuta poi in quei soggetti, nei quali l'esame dell'espettorato ha dimostrato la presenza del bacillo di Koch.

E poichè, con una tecnica accurata, è possibile rilevare le modificazioni della sonorità clavicolare in esame quando ancora non hanno avuto tempo di stabilirsi le varie alterazioni dei muscoli del cingolo scapolare, constatabili all'ispezione e alla palpazione; poichè tale ipofonesi è più netta di quella che dà la percussione eseguita sulla regione apicale; poichè, infine, essa è talvolta presente quando mancano ancora i segni ascoltatori del catarro dell'apice, io ritengo che l'*ipofonesi sull'estremo esterno della clavicola secondo Pende* rappresenti uno dei più precoci segni diretti, polmonari, apprezzabili del germogliamento dei tubercoli apicali, con la conseguente infiltrazione, bronchiolite, peribronchiolite ed alveolite circoscritta, e costituisca, quindi, un mezzo di notevole valore semeiologico per la diagnosi della tubercolosi polmonare iniziale.

RIASSUNTO.

Dopo di avere ricordato la particolare predisposizione dell'apice polmonare (non scossa dalle recenti teorie di tisiogenesi) a divenire sede delle prime lesioni tubercolari produttive, donde la speciale attenzione rivolta dai semeiologi all'esame fisico degli apici per la diagnosi precoce della malattia, l'A. passa in rassegna i segni finora osservati in caso di lesioni specifiche con l'ispezione, la palpazione, la percussione e l'ascoltazione, nonchè con l'esame radiologico delle regioni apicali. E di ciascuno di tali segni egli discute il valore e le possibili cause di errore.

Passa, poi, allo studio della percussione con il dito a martello sull'estremo esterno o acromiale della clavicola secondo Pende, sia nei soggetti, i quali presentavano lesioni apicali già accertate con altri esami, sia in individui che, per alcuni dati anamnestici, ectoscopici, ecc., facevano orientare la diagnosi verso una forma specifica iniziale.

E trova che nei primi la percussione secondo Pende ha dimostrato l'ottusità in maniera più netta e precisa di quanto non si ottenga percuotendo sulla regione apicale, e che nei secondi essa gli ha permesso di svelare precocemente la localizzazione della malattia e di precisare l'apice colpito. Il che nei vari pazienti esaminati ha ricevuto conferma non solo dall'esame radiologico, che ha mostrato una opacità e talora piccole macchie oscure circoscritte dell'apice di cui l'ipofonesi sull'estremo esterno della clavicola aveva additato l'alterazione; ma anche dall'ascoltazione, la quale, nell'ulteriore decorso del tempo, ha fatto constatare in essi la presenza dei caratteristici rantolini finissimi e fissi.

Avendo, infine, notato che l'ottusità sull'estremo esterno della clavicola si può rilevare quando non sono intervenute alterazioni trofiche dei muscoli del cingolo scapolare ed è talvolta presente allorchè mancano ancora i segni del catarro apicale, l'A. ritiene che tale ottusità costituisca uno dei segni diretti, polmonari, apprezzabili più precocemente nelle lesioni apicali, e ne addita, pertanto, il notevole valore semeiologico per la diagnosi della tubercolosi incipiente.

III.

OSPEDALI RIUNITI SALERNO.

Studio in tema di cancerologia polmonare primitiva.

Prof. GASTONE BECCHINI, primario radiologo.

In tema di cancerologia dell'apparato respiratorio si suole ripetere che le forme primitive, sia rimaste limitate al tessuto bronco-polmonare, sia diffusesi alla pleura, non presentano, in diagnostica radiologica, a confronto di quanto suole ammettersi per le metastasi, alle quali viene attribuito un certo schematismo morfologico, nè segni nè tanto meno quadri che possono definirsi patognomonici, al pari di quanto avviene per i sarcomi primitivi (eccezionali) che per essere descritti come ombre sferiche, a contorni regolari e con opacità uniforme rendono la loro differenziazione radiologica molto ardua, fra l'altro, con le cisti, almeno non si possa ricorrere al criterio evolutivo.

Il riscontrarsi nelle neoplasie caratteri generali molto simili ad affezioni diverse fa sì che venga da parte di molti autori devalorizzata, in modo assoluto, la peculiarità dell'aspetto radiologico per dare valore, ai fini diagnostici, non altro che al decorso, e quindi alle successioni radiologiche ulteriori. All'aspetto delle neoplasie, definito da alcuni come proteiforme, oltre non riconoscersi sufficienti caratteri per poterlo differenziare da entità del tutto diverse, non viene, nemmeno a decorso inoltrato, quando cioè la diagnosi generica di neoplasia può anche imporsi, riconosciuto valore discri-

minativo per differenziare un tumore che originariamente mediastinico o pleurico siasi in seguito diffuso al polmone da quello che abbia invece operato inversamente invadendo soltanto in secondo tempo il mediastino o la pleura. Scorrendo la bibliografia, e in argomento non è scarsa, sono pochissimi i segni che ritroviamo indicati (e pur non senza riserva) non come patognomonici, ma come dotati di una certa importanza per la diagnosi di neoplasia; fra essi ricorderò il segno della linfangite carcinomatosa, ossia un fine disegno a reticolo (Otten); l'alterata funzione diaframmatica che viene tuttora considerata (Lenk) come il primo segno di un carcinoma bronchiale del lato d., segno non accettato da molti poichè, si dice, la paralisi del frenico, che lo determina, può anche sopravvenire (per quanto molto più raramente) per adenopatia tbc.; il segno dell'arco aortico, come differenziale fra neoplasia lobare in cui quello è spostato controlateralmente e polmonite lobare in cui è attratto verso il lato malato; la irradiazione di prova con la quale, in caso di carcinoma, non dovrebbe determinarsi alcun cambiamento dell'ombra, salvo eccezionali modifiche in più o in meno, della atelettasia, o qualche riduzione attribuibile agli effetti che l'irradiazione può determinare su processi pneumonici aggiunti; ed infine il reperto bronchiografico nel quale l'interruzione di un immagine bronchiale, dopo iniezione di contrasto, sarebbe per diversi autori reperto in favore per una neoplasia mentre la negherebbe la permeabilità bronchiale poichè anche le neoplasie para o peribronchiali dànno precocemente fenomeni di stenosi bronchiale. Segni tutti, ad eccezione dell'ultimo la cui ricerca non è però, per ragioni ovvie, di pratica corrente, di valore, come si vede, molto relativo. Dato ciò mi accingo a questa nota che trae origine dall'esame clinico-radiologico di 13 casi di neoplasie toraciche classificate come primitive, ed ivi comprese sia forme bronchiali, sia parenchimatose, sia miste, con o senza compartecipazione pleurica, non per comunicare delle scoperte, ma con l'intenzione esclusiva di attenuare quella insufficienza di cui ho fatto cenno e che si riconosce dai più alla radiologia nei riguardi della diagnosi di neoplasia polmonare.

L'esame di questi casi mi ha confermato, nonostante l'esiguità del numero, alcuni rilievi noti ed accettati (per essere suffragati da casistiche numerose) quali: la maggior facilità con cui la neoplasia polmonare colpisce gli uomini nei confronti delle donne (12 contro 1), e la maggior frequenza, come tipo anatomo-patologico, del carcinoma ilare (quivi compreso sia il parenchimatoso sia il bronchiale) sulle altre forme (10 su 13); non mi ha confermato essere la sede preferita della neoplasia la destra poichè dei 13 casi 8 si sono localizzati a sinistra; e mi ha inoltre permesso di potere rilevare come sia stato possibile nei due terzi dei casi formulare la diagnosi che, successivamente, con uno o con altro mezzo, fu confermata: di neoplasia, cioè, ilare o ilo-polmonare talora con interessamento pleurico. A ciò mi ha portato non l'esistenza di quadri per sè patognomonici, che ad eccezione di quelli che sono espressione di forme tumorali ilàri e che dànno alla regione ilare quell'aspetto definito da Kerlej come *lanoso* e che come tali richiamano alla mente per prime le forme iniziali ilari primitive, convengo anch'io non esistere, quanto la valutazione complessiva di elementi morfologici, di elementi di sede, di rilievi di concomitanza e di successioni patologiche aderenti più che ad altro al supposto neoplastico, nonchè il rapporto che scaturisce fra i diversi momenti diagnostici surriferiti e le manifestazioni anamnestico-cliniche del malato.

Caso I. — R. G., donna, 65 anni.

Nel genaio 1926 accusa dolore all'emitorace sin. piuttosto in basso.

Nel settembre 1926 movimento febbrile leggero ed irregolare — escreato emorragico. — Ottusità sup. sin. e soffio bronchiale; nella regione medio-basilare sibili e ronchi. Ulteriormente adenopatia latero-cervicale e sopraclavicolare sin. Scopicamente: apice sin. non rischiarabile e respiro diaframmatico paradosso.

Grafia (fig. 1): opacità della porzione superiore dell'emitorace sin. che va gradatamente attenuandosi verso l'apice e che inferiormente ha un decorso obliquo secondo una

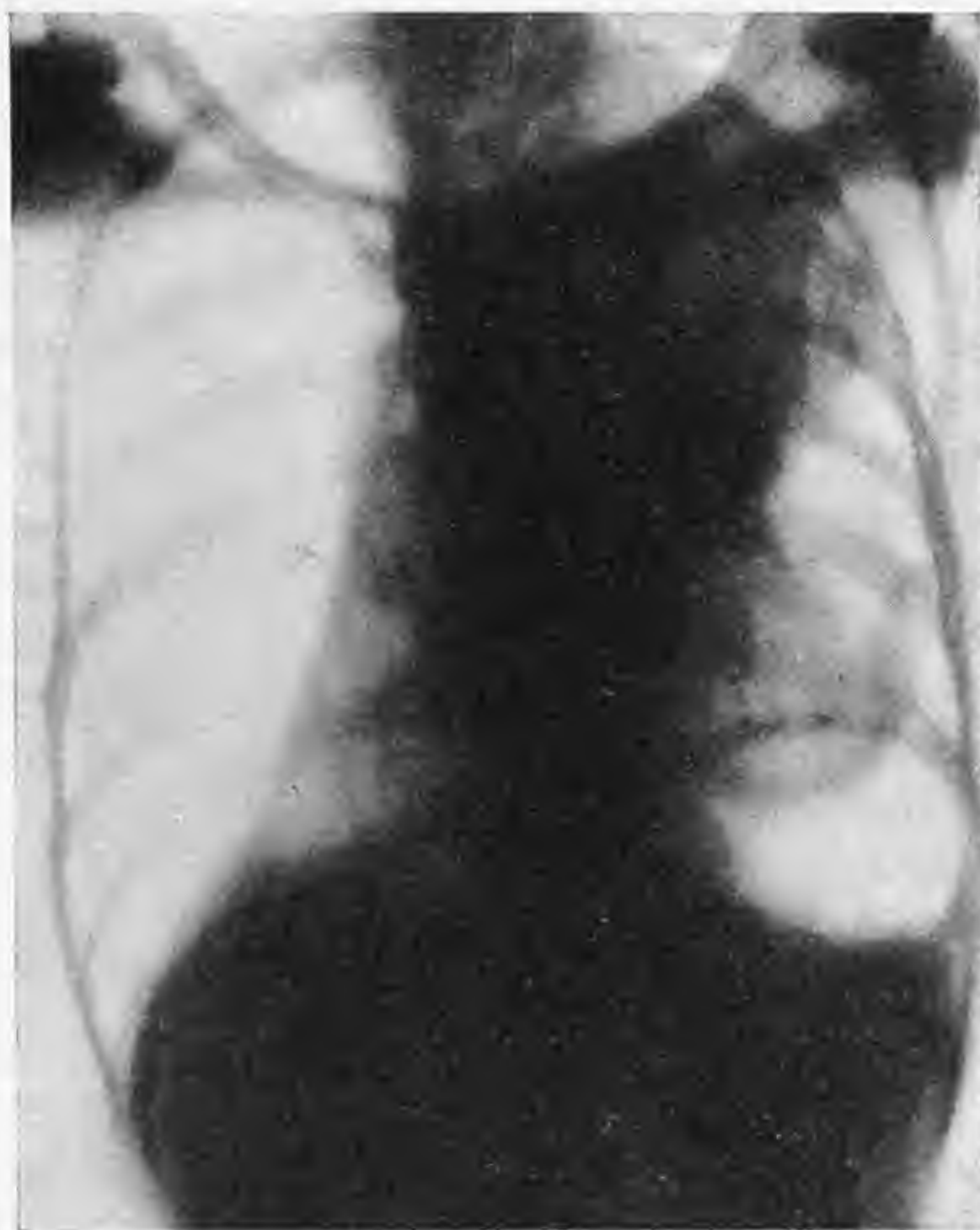



Fig. 1.

linea che dalla settima vertebra dorsale risalendo verso l'alto e l'esterno raggiunge il profilo del costato al livello del 3° spazio, 3ª costa. Detta opacità, di minore intensità di quella costale nella sua porzione sup. lo è maggiormente nella porzione infero-mediale, in corrispondenza cioè della zona ilare; essa del tutto uniforme in alto non è tale nel nucleo ilare e un po' più all'esterno di esso ove si apprezza una formazione rotondeggiante, sepimentata, di maggiore chiarezza, che richiama l'immagine della mollica di pane. Nella regione basilare paramediastinica, in una zona piramidale, ben delimitata, ad apice ilare e base sulla porzione interna del diaframma, la trama polmonare è notevolmente visibile per l'alto grado di densità raggiunta e per il suo mostrarsi nodoso. L'emidiaframma sin. supera di due cm. il livello del destro. A destra nulla di patologico salvo un certo grado di enfisema (vicario) diffuso a tutto il parenchima.

Ragionamento diagnostico: interpetrando l'opacità superiore come attribuibile ad un focolaio di atelettasia abbiamo fatto diagnosi di neoplasia ilare sin., pensando che il tessuto neoplastico oltre determinare la stenosi, in sede ilare, del bronco superiore, si sia diffuso anche al parenchima circostante (zona di addensamento ilo-parailare) e si sia instradato lungo le pareti delle ramificazioni terminali di uno o più bronchi inferiori, senza otturarne i lumi, ma ispessendole ed irregolarizzandole e rendendole così bene identificabili nel r. gramma come le costituenti di quel reticolo a grosse maglie nella zona basilare paramediana suaccennata.

Abbiamo ritenuto essere l'opacità superiore espressione di un focolaio di atelettasia, oltrechè per l'uniformità di ombra che la caratterizza e la retrazione del costato superiore che l'accompagna, per il sollevamento anormale dell'emidiaframma e per il suo movimento paradosso respiratorio. L'esistenza di quella zona a mollica di pane descritta non si ritiene possa infirmare tale concezione sapendo come la atelettasia possa anche impiantarsi a tappe o supponendo in quel gruppetto di piccole zone aereate l'espressione di un processo suppurante tanto facile ad impiantarsi su parenchima da tempo atelet-

tasico. Abbiamo scartata l'ipotesi di una calotta apicale pleuritica (in luogo di una opacità da atelettasia) con il quale supposto bene si sarebbe anche potuto accordare oltrechè il tipo di opacità uniforme la retrazione del costato ed i rilievi a carico del diaframma (ammettendo una compromissione frenica) esclusivamente per una considerazione di ordine anatomo-clinico: la poca verosimiglianza cioè che nel breve spazio di 7-8 mesi si sia potuto determinare, silenziosamente, un processo pleurico di tale entità in soggetto che mai, per lo innanzi, aveva avuto a lamentarsi a carico dell'apparato respiratorio, e che durante tali mesi ha mostrato nessun segno oggettivo di sofferenza pleurica.

Alla diagnosi di neoplasia ilare primitiva ci siamo giunti tenendo in debita considerazione, unitamente al quadro radiologico, il decorso ed il reperto clinico, ma vedremo, soffermandoci un po' esclusivamente sulla morfologia radiologica del reperto, come anche per essa avremmo con altrettanta verosimiglianza, potuto formulare la identica diagnosi.

A priori si possono eliminare dal presente quadro X entità morbose che non si presentano mai col polimorfismo radiologico quivi descritto, quali le formazioni cistiche e le formazioni ghiandolari in genere, nonchè il sarcoma polmonare oltrechè per la rarità sua e per l'età della paziente, per esso non la più confacente, per la mancanza, nel quadro in parola, di caratteristiche espansive di sviluppo; non per la presenza di atelettasia in quanto per compressione una massa sarcomatosa potrebbe anche (sebbene non sia evenienza frequente) determinarla. Contro un focolaio polmonitico parailare, a decorso cronico (adatto all'età della paziente) o un suo reliquato indurativo o purulento (oltrechè per l'esclusione già formulata di una pleurite apicale, dell'unico processo cioè che adattandosi al tipo di opacità potrebbe adattarsi a coesistere con un processo infiammatorio o purulento non collimando con una concezione morbosa del genere la coesistenza di un'ampia zona atelettasica quale quella da noi ritenuta) essenzialmente per non potere con un simile processo infiammatorio indurativo o purulento accoppiare il reperto esclusivamente bronchiale rilevato in corrispondenza della base, che non abbiamo ragione, e che anzi non dobbiamo cercare, di attribuire a causa etiopatogenetica diversa. L'actinomicosi non è il caso di prenderla in considerazione per il reperto bronchiale basilare. Rimangono in discussione: la lue, la tbc., ed il neo, entità nosologiche che in linea di massima tutte possono offrire un quadro simile, ma che dinanzi ad una analisi ed una critica un po' serrata i primi due processi presentano col quadro minori affinità del terzo.

Relativamente alla tbc. infatti qualche riserva può emettersi oltrechè per l'integrità assoluta delle porzioni superiori del parenchima, anche qui per la difficoltà di interpetrazione, che ciò ammesso, si presenterebbe relativamente al quadro bronchiale basilare: dovremmo eventualmente pensare (in armonia con coloro che ancora la ammettono) ad una peribronchite, contro la quale però poco bene si adattano sia la troppo accentuata visibilità della trama colpita, sia la troppo geometrica limitazione di questa. Per la lue c'è da sollevare la stessa riserva che per la tbc. relativamente alla troppo marcata delimitazione che il processo di linfangite peribronchiale luetica, che siamo soliti immaginarla a ventaglio con partenza dall'ilo, avrebbe quivi assunto: limitazione che invece non è affatto infrequente nella neoplasia bronchiale, contro la quale, radiologicamente parlando, nessun elemento del reperto mal si adatta. Tale supposto, radiologicamente di per sè già assai bene delimitato, si impone ancor più, assurgendo a valore di diagnosi, direi, di certezza, se con gli elementi radiografici si prendono in considerazione i segni ed il decorso clinico. Per esse infatti possiamo decisamente eliminare dal novero delle possibilità ogni entità acuta pleuro-polmonare dato che mai l'a. ne presentò segni: la febbre stessa fu irregolare, di lievissima entità; la adenopatia sopraclavicolare sin. convalida tale esclusione. Fra i processi cronici contro la tbc. oltre l'anamnesi, completamente negativa, sta l'età poco adatta per supporre adesso un inizio di essa, sta la negatività attuale ascoltatoria (nessun rumore infatti parenchimatoso o pleuritico) sta la scarsa entità del movimento febbrile rispetto al tipo del focolaio (che se tbc. avrebbe i caratteri evolutivi) ed alla presenza di sangue nell'escreato, sta infine la negatività del bacillo di Kock nell'escreato. Contro la lue oltre la negatività anamnestica, oltre la negatività della Wassermann c'è l'astenia troppo imponente. Contro il tumore nulla, anche dal lato clinico, che mal si adatti: il dolore; l'escreato emorragico; l'astenia precoce ed imponente e più tardi l'adenopatia sopraclavicolare, accoppiati a quanto ci rileva la percussione l'ascoltazione ed il quadro radiologico sono tutti segni di gran valore per ammetterlo.

L'a. fu sottoposta a roentgenterapia: non ne ebbe alcun miglioramento, il quadro radiologico non subì varianti e lo stato generale non se ne avvantaggiò. Tale risultato convalida l'opinione di chi consiglia l'irradiazione di prova a scopo diagnostico, dopo la quale, trattandosi di carcinoma bronco-polmonare non si dovrebbe avere alcuna modifica dell'ombra sia inizialmente sia tardivamente.

Caso II. — F. B., uomo. Da due mesi affanno e difficoltà di respiro. Nessun altro dato presente o remoto relativo al torace. Oggettivamente rumori bronchiali a sin. e riduzione di respiro centralmente. Condizioni generali discrete.

Grafia (fig. 2): attorno ad una formazione abbastanza uniformemente e fortemente

Fig. 2.

opaca, rotondeggiante, grossa quanto una moneta da venti lire, a limiti netti, in sede prettamente ilare, si estende verso l'alto, verso l'esterno e verso il basso una zona opaca (in grado minore della precedente) affatto uniforme, irregolare sia nel profilo sia come densità delle sue diverse componenti. Sul fondo marmorizzato di essa spiccano gittate e tratti di trauma alcuni dei quali si continuano, ingrossati e più evidenti che normalmente, verso il basso e verso il lobo superiore. Nel complesso detta zona opaca mentre medialmente, in gran parte si fonde col mediastino, si estende longitudinalmente fra la sesta e la nona costa dorsale ed in senso trasversale occupa circa la metà dell'emitorace. Verso l'apice e verso la base, lo ripetiamo, si continuano dei tratti di trauma addensata. Il mediastino è attratto a sin. Il diaframma non è sollevato. Notasi una modica retrazione di qualche spazio intercostale: principalmente dei mediani. A destra nessun rilievo patologico.

Ragionamento diagnostico: più che della forma nodulare, intralobare, di carcinoma polmonare, da alcuni descritta (forma rara e verso la quale potrebbe richiamare la demarcazione della formazione nodulare ilare), si classifica il presente quadro espressione di un carcinoma ilare, con invasione del parenchima circostante e dei linfatici di numerosi bronchi superiori ed inferiori. Nella discriminazione differenziale non sono molte le entità da considerarsi per le caratteristiche abbastanza marcate che tale quadro ha per la forma neoplastica, per la quale nessuno dei rilievi radiologici, nè la scarsezza dei segni clinici che offre il paziente sono in disaccordo; ad essa infatti è perfettamente riferibile: *a*) la morfologia e la sede dell'opacità centrale; *b*) l'aspetto presentato da molti tratti di trama polmonare apico-basilare; *c*) i parziali segni di stenosi bronchiale; *d*) l'unilateralità; l'assenza di segni morbosi pregressi ed il quadro clinico.

Nel periodo in cui l'inizio ilare della tubercolosi, negli adulti, aveva credito sarebbe forse stata questa l'entità che prima di altre avremmo dovuta prendere in esame intra-

vedendo nella area opaca periilare una successiva diffusione del processo al parenchima: oggi come oggi che con essa è tramontata (o per lo meno ha perduto terreno) anche la questione della peribronchite specifica, con la quale si sarebbe potuto identificare il reperto apicale e basilare qui offertoci da alcuni tratti del disegno polmonare, e dato che non esiste nè alcun segno di pregressa lesione, nè ritroviamo nelle opacità descritte alcun aggruppamento elementare caro, nel suo polimorfismo, alle formazioni tubercolari, si ritiene senz'altro scartare tale ipotesi; la rapidità (deducibile, dal breve periodo di sofferenza toracica denunciata dal paziente) di sviluppo della massa ilo-pariilare e l'assenza di ogni richiamo clinico, d'altronde, ci incoraggiano nell'esclusione.

Nei riguardi di una forma luetica, di una polmonite interstiziale con adenopatia ilare, reperto, quello ilare, frequente nella sifilide, la differenziazione clinico-radiologica è in tal momento un po' ardua. Ci dobbiamo aggrappare per devalorizzarla, a parte quello che ci può suggerire la negatività anamestica e quella dei reperti di gabinetto: alla grossolanità dei tratti di trama (inferiori) che, di norma, nella sifilide, per quanto colpiti non raggiungono mai calibri, dimensioni come nel carcinoma, al rilievo della maggior tendenza, che qui si nota, ad estendersi la infiltrazione verso l'alto anzichè verso il basso (i lobi inferiori, e specialmente, il destro son dati come le sedi di preferenza delle infiltrazioni luetiche) senza poter devalorizzare la presenza di segni che richiamano la stenosi (per lo meno parziale) di qualche bronco (attrazione del mediastino, retrazione di spazi intercostali) poichè nella polmonite interstiziale non si può negare tale possibilità alla lue.

Di iperplasie ghiandolari di altra natura il quadro in parola non ha, essenzialmente per la morfologia della zona pariilare (a tipo pienamente parenchimatoso) le caratteristiche, come non l'ha della pneumoconiosi e come poco può adattarsi alla actinomicosi (rara) ed alle micosi per non assumere qui l'ilo quello slargamento a tipo radiato che generalmente si descrive in esse e per esistere un nodulo grosso unico regolare (ilare) mentre più facilmente specialmente nell'actinomicosi si parla di focolai parailari.

Per una polmonite centrale ad andamento cronico, per quanto essa esiga scarso corteo clinico, pure il presente è anche per esso troppo esiguo, il nodulo centrale ilare poi, mentre bene si adatta per la sua regolarità e per la sua discreta uniformità alla concezione di un interessamento ghiandolare meno bene ci saprebbe ricordare il focolaio parenchimatoso principale che ove non è costretto da setti interlobari non assume tanta regolarità; d'altronde contro una polmonite centrale c'è il rilievo della linfangite peribronchiale.

Caso III. — M. H. uomo, 48 anni. Ha avuto degli escreati emorragici; ha tosse; ha accusato qualche sensazione dolorosa endotoracica; condizioni generali buone.

Obiettivamente: slargamento verso sin. della ottusità mediastinica in alto. W. nenegativa, anamnesi per lue negativa.

Luglio 1931: *Grafia* (fig. 3): opacità rotondeggiante di alta densità, facente (in postero-anteriore) intimamente corpo col mediastino a sin. al livello ilare.

L'opacità, per quanto ovunque densa, non è uniforme. I profili della zona opaca sono frastagliati: brevi gittate opache (non numerose) si partono dalla periferia di essa. Detta zona opaca, grossa quanto i due terzi di un medio mandarino, è contenuta fra la seconda e terza costa anteriore. L'opacità non è pulsante: in proiezione obliqua si presenta ancora più frastagliata di quanto non appaia in sagittale. In tutto il restante ambito toracico nulla di interessante salvo una certa tendenza del diaframma sin. a risalire e degli spazi intercostali di sin. a ridursi. Mediastino in sede. È presente il lobo accessorio Azigos.

Un secondo esame a tre mesi di distanza ci fa rilevare che la area opaca, divenuta come un grosso arancio, è compresa fra il profilo inferiore della prima e quello inferiore della quarta costa anteriore e si estende trasversalmente per tutta la larghezza dell'emitorace; essa appare uniforme come densità, sia nella sede prettamente ilare sia altrove, ed a limiti netti, talora ondulati, ma senza che mai da essa partano gittate. I suoi rapporti col mediastino si sono estesi sia in basso sia in alto. Il diaframma sin. è adesso decisamente risalito: supera di circa tre dita il livello del destro, mentre si è accentuata la retrazione del costato. Del mediastino la porzione vascolare superiore adesso sporge verso sin.

Alla percussione ottusità mediana sin. ed all'ascoltazione respiro soffiante. Affanno.

In una terza radiografia, un mese dopo, rileviamo la diffusione dell'opacità, sempre a tipo uniforme, a tutto l'emitorace, l'apice compreso, salvo una piccolissima zona triangolare basilare; una maggiore retrazione degli spazi intercostali ed una maggiore attrazione a sin. della porzione vascolare del mediastino. L'affanno, in tal periodo, è notevole e molto avanzato il deperimento; movimento febbrile irregolare.

Un trattamento radioterapico tentato dopo il secondo esame è stato addirittura senza alcun utile risultato.

Ragionamento diagnostico: il quadro clinico radiologico, esclusa la possibilità aneurismatica, essenzialmente per la frastagliatura a tipo radiato che si ha dell'immagine

Fig. 3.

nelle proiezioni oblique, esclusa qualunque forma acuta per la mancanza di un corrispettivo corteo clinico, e l'età e le condizioni generali buone di questo paziente non possono invocarsi a giustificarne l'assenza, esclusa, per la stessa ragione che ci fa escludere un aneurisma, qualunque altra formazione benigna, esclusa una formazione tubercolare per essere il restante ambito toracico immune da segni di pregressa infezione specifica e per non dar un imponente focolaio da bronco-pneumonite caseosa, da eventuale infiltrato precoce, in fase decisamente evolutiva, col quale soltanto la morfologia radiologica del quadro in esame potrebbe collimare, un adeguato ed immancabile movimento febbrile, fattaci scartare, o per lo meno mettere in secondo ordine, la possibilità di impacchi ghiandolari leucemici o linfosarcomatosi oltrechè per la mancanza del profilo festonato, policiclico, caratteristico, e per la presenza di gittate infiltranti, per la unilateralità, decisamente rispettata, del reperto: unilateralità che ci fa anche devalorizzare (si voglia o non si voglia dar peso al silenzio clinico e di laboratorio) la eventualità di una linfogranulomatosi mediastinica, alla quale non possiamo disconoscere la possibilità di irregolarizzare il profilo della opacità, mentre ci sconsiglia una forma luetica più che tutto per la negatività remota anamnestica e recente di laboratorio, oltrechè per la nota rarità di essa (radiologicamente non potremmo, a rigore, escludere una gomma a grosso nodo solitario: l'essere però l'opacità a sin. è elemento sfavorevole a questo tipo di lue che preferisce l'ilo destro e successivamente lo sviluppo medio basilare), esclusa anche l'actinomicosi e le micosi in genere per non trovare esse in una formazione nodulare unica (che non appare cioè da fusione di diverse) ilare, discretamente regolare, la loro preferita forma di estrinsecazione radiologica, non resta che la forma neoplastica verso la quale siamo anche incoraggiati da quell'inizio, meglio da quella tendenza, che si nota nell'emitorace sin., allo squilibrio nel giuoco delle pressioni pleuro polmonari. Il determinarsi, nello spazio di tre mesi, di una vasta zona opaca da

atelettasia (attribuiamo ad essa l'ampliamento dell'opacità descritta: depone per essa oltre la sua uniformità e la mancanza assoluta di formazioni periferiche infiltranti il concomitante quadro mediastino-diaframmatico-costale da turbato equilibrio di pressione) conferisce ancora maggior valore al supposto il quale trova per ultimo conferma nell'assoluta mancanza di radiosensibilità offerta dal processo polmonare in parola, nella incalzante astenia e nel sempre più progrediente deperimento determinatosi nel paziente sì da ridurlo alla fine in poco più di un mese dall'ultimo esame, senza aver mai avuto a notare rilievi termici di una certa importanza.

Caso IV. — X. K., uomo di 53 anni.

Per nulla, nè al momento dell'esame nè in precedenza, sofferente nell'apparato respiratorio; non tosse, non escreato, non febbre, non dolore. Accusa astenia. Il presente esame radiologico toracico fu effettuato casualmente.

Grafia (fig. 4): in essa si riscontra accentuata ed ampliata l'ombra ilare destra, specialmente nelle sue porzioni mediana e superiore che appaiono irregolari e frastagliate

Fig. 4.

per la presenza di numerosi tratti di trama addensati e di tozze gittate opache che da tali sedi si dirigono lateralmente e verso l'alto. In tutto il restante ambito toracico nulla di anormale. Costato normale. Non zone di atelettasia. Mediastino e diaframma normali ed in sede. L'esame clinico muto.

Ragionamento diagnostico. Per quanto limitato il quadro radiologico in parola offre subito la possibilità di una concezione diagnostica e tale possibilità la offre, oltrechè dopo aver fatto ricorso alla clinica, che per essere muta serve a ridurre di molto il novero delle entità morbose da prendere in considerazione (tutte le forme acute), anche come quadro radiologico puro e semplice, poichè tale, come esso è, impersonifica meglio e prima che qualunque altra concezione morbosa quella neoplastica e secondariamente l'actinomicosi e le micosi, secondariamente non altro che in considerazione della notevole minor frequenza con cui riscontriamo in patologia polmonare tali affezioni in confronto dei tumori maligni, perchè come quadro clinico radiologico, al momento in cui l'a. capitò a noi in osservazione, poteva in tutto e per tutto esattamente adattarsi ad una delle forme suddette che come si sa possono iniziarsi con uno slargamento dell'ilo a tipo radiato ed esser clinicamente mute più o meno durevolmente.

Esclusa una forma tubercolare ilo-parailare, essenzialmente per motivi di indole clinica, poichè se tale fosse (le caratteristiche della opacità [oltre l'assenza di lesioni pre-

gresse] la designerebbero di tipo evolutivo e recente) la clinica non potrebbe essere, come è, completamente silenziosa, restano a prendere in esame, fra le forme croniche, la lue e la neoplasia.

Contro la lue clinicamente manca ogni addentellato: sia anamnestico sia di laboratorio: radiologicamente nella lue ilare è più facile rilevare invece che gittate tissulari che si partono in vario senso dall'ilo tratti opachi più sottili che seguono la trama dipartendosi a ventaglio da un ilo addensato, mentre è proprio delle forme neoplastiche, a tendenza infiltrante quella descritta e che comprende, con spesse gittate tissulari, intersecati tratti accentuati di trama.

La discussione verterà soltanto sul tipo di neoplasia poichè, se pure possiamo escludere, per la morfologia delle opacità, le formazioni linfosarcomatose (ed a maggiore ragione le forme cistiche generiche) che di norma non presentano, data la loro evoluzione a tipo espansivo, tanta irregolarità e tanta tendenza infiltrante, non abbiamo di che differenziare una neoplasia ilare da una, per es., linfogranulomatosi mediastinica che si sviluppi unilateralmente, che può benissimo riprodurre un quadro simile, senza nemmeno imporsi con rilievi ematologici o clinici di altra indole; solo l'unilateralità potrebbe essere un fattore da autorizzare una qualche riserva per la l. g. m. esclusivamente a sede mediastinica.

Caso V. — C. U., uomo di 55 anni.

Si tratta di un individuo presentatosi per un esame radiologico in seguito ad alcune sensazioni dolorose accusate a metà circa dell'emitorace sin. e, come egli diceva, internamente. L'esame fu completamente negativo. Due mesi dopo, aggiuntasi a quella sensazione di dolore una certa difficoltà di respiro, l'a. torna per un secondo esame, e questa volta il quadro è ben diverso.

Grafia. L'emitorace sin. appare opacato in tutta la sua metà superiore. L'opacità, mentre con raggi un po' molli appare ovunque del tutto uniforme, con raggi più duri mostra un nucleo (quanto una grossa noce) di maggiore densità in corrispondenza dell'ilo, addossato alla regione auricolare, e, forse, in parte da esso mascherato, dal quale, diretti in ogni senso, partono e si seguono per qualche cm., specialmente verso l'estremo e verso il basso tratti della trama polmonare molto densi e irregolari.

Nella metà superiore, l'apice compreso, l'opacità anche con raggi duri si mantiene perfettamente uniforme. Il nucleo ilare suddetto mostra un profilo marcato e netto. Il mediastino è attratto a sin. L'emidiaframma sin. supera leggermente il livello del d.

Alla percussione ottusità mediale ed ipofonesi superiore; suono chiaro basilare. All'ascoltazione: abolizione del murmure nella regione mediana, ove si ascolta un soffio che, attenuato, si diffonde fino all'apice; nessun rumore pleurico. In basso ronchi e sibili. Non febbre. Dolenzia. Non escreato, non tosse (qualche raro colpo), un certo grado di astenia, condizioni generali abbastanza buone.

La diagnosi radiologica posta è quella di neoplasia ilare con vasta zona atelettasica superiore ad essa conseguenziale.

Ragionamento diagnostico: l'esistenza di un grosso nodulo a limiti netti decisi, densamente opaco, in sede ilare, in un adulto, che determina un'estesa zona di atelettasia e che in un esame precedente di due mesi non appariva affatto (pur dando qualche segno doloroso di sè) richiama per prima, alla mente, fra le entità nosologiche toraciche, la neoplastica. La rapidità di sviluppo ci autorizza senz'altro ad escludere possibili reperti da funghi, a qualcuno dei quali è riconosciuta anche la facoltà di atelettizzare zone più o meno vaste. Che si tratti di opacità da atelettasia, anzichè di natura pleurica (che radiologicamente fra loro si sa essere assai simili) ce lo depone, a parte criteri di sede e di possibile rapporto col focolaio, oltre l'attrazione del mediastino a sin. e la modica sovraelevazione del diaframma sin., il rilievo ascoltatorio di quella regione: semplicemente un tenue soffio; una pleurite, che nel caso in parola dovremmo ritenere secca, produttiva, darebbe sempre qualche segno sonoro di sè senza poi considerare come sarebbe difficile potere attribuire ad una pleurite produttiva di cui due mesi prima non avevamo alcuna notizia e che nel frattempo non si è in alcun modo imposta, uno spessore tale da determinare quella compressione parenchimatosa che il soffio che si ascolta esigerebbe esistesse. Clinicamente poi anche non sconcordanza di alcun dato per una concezione neoplastica ilare: l'ottusità e il soffio nelle sedi accennate, la restante mutezza sintomatologica son tutti elementi che meglio che diversamente si accordano per un processo neopla-

stico che, è noto, per un certo tempo fa corrispondere a tanta gravità prognostica altrettanta assenza, non solo di gravità clinica, ma anche di segni allarmistici. La sola tbc. ilare, fra i processi non neoplastici, potrebbe determinare un reperto analogo, ma più che negli adulti nei ragazzi, e poi con minor facilità di determinismo di una zona tanto vasta di atelettasia consensuale e di ampiezza della tumefazione ilare; è pacifico infatti come quella sia tanto più facile per un'ostruzione intrinseca bronchiale, quale quella che può determinare una proliferazione di tessuto neoplastico nel lume bronchiale, che quella determinabile da un'ostruzione ghiandolare estrinseca, come potrebbe avvenire nella tbc. ilare. A parte questa un'altra considerazione ci autorizza l'eliminazione della tbc e cioè che l'evoluzione della massa ilare, che nel caso di tbc. dovrebbe con maggior verosimiglianza morfologica identificarsi con elementi ghiandolari, sarebbe stata troppo rapida: non è della tbc. ghiandolare (tanto meno in adulto) uno sviluppo sì notevole nel corso di due mesi senza alcun addentellato precedente. Trattandosi di parenchima di recente interessato non sarebbe mancata la febbre.

La sola discussione diagnostica del caso, tenuto conto della morfologia e della rapidità di sviluppo del reperto, è quella che vale per la differenziazione fra le forme tumorali ilari e più che contro il linfosarcoma, per apparire l'immagine di esso, di norma, priva di propaggini, che abbiamo detto esistere in questo caso, periilari, contro la linfogranulomatosi che con le sue gittate di tessuto linfoadenoideo « a cima », può simulare oltre le gittate tumorali quel reperto di linfangite peribronchiale cui attribuiamo la visibilità di quei tratti di trauma piuttosto grossi e tozzi, più sopra descritti. Però contro tale concezione oltre la unilateralità del reperto in parola vale sia la stessa obiezione fatta per la tbc. ilare e per qualunque altro processo ghiandolare, relativamente alla ampiezza della zona di atelettasia, sia la celerità di sviluppo non caratteristica alla l. g. m. (specialmente se localizzata). L'unico reperto, al solito, che come morfologia radiologica potrebbe esser preso in discussione sarebbe la lue, una gomma para-ilare, che però non è la forma più adatta a determinare tanto vasta zona di atelettasia. Anche contro essa però, oltre la negatività anamnestica e di laboratorio, presentata dall'a., sta la rapidità di formazione del quadro radiologico: rapidità che tra i processi ad andamento cronico, più che tutto si riconosce alla neoplasia maligna. La celerità di sviluppo a parte la non troppo consona morfologia è anche l'elemento che ci fa scartare le rare forme da funghi e simili.

Caso VI. — P. I., uomo di 62 anni.

Ha avuto da qualche mese delle puntate dolorose al torace sin. Ha tosse, talora con escreato emorragico. Da circa un mese febbre sui 38°. Astenia progressiva, inappetenza. Oggettivamente: torace bene espanso bilateralmente, ottusità diffusa ai due terzi superiori dell'emitorace sin., soffio bronchiale tenue, qualche rumore grossolano verso la base, non rumori pleurici.

Grafia: emitorace sin. opacato uniformemente dall'apice a tutto il margine inferiore della 5ª costa. Su tale opacità uniforme, dalla quale gradatamente si passa in corrispondenza della base, alla chiarezza polmonare normale, spicca per densità l'ombra ilare aumentata sensibilmente per estensione, sia longitudinalmente, specialmente verso il basso, sia lateralmente. Da essa partono in tutti i sensi numerosi brevi tratti di trama accentuata che si possono seguire nel loro decorso periilare per qualche cm. Il diaframma sin. non è surelevato, il mediastino è in sede, gli spazi intercostali non sono ristretti.

Ragionamento diagnostico: un tal quadro radiologico, che trova rispondenza clinica in un decorso a tipo decisamente cronico, impiantatosi come tale, senza cioè alcuna fase precedente di acuzie, e senza manifestazioni imponenti in atto in un soggetto, in cui sia l'anamnesi sia il reperto X dell'altro emitorace, sia l'esame dell'escreato è completamente muto, tre sono le entità che si prospettano, nell'ordine, sulle altre tutte, alla nostra mente a spiegarne la natura: la neoplasia maligna la lue e l'actinomicosi. Contro un processo tbc. oltre la negatività ricordata dell'escreato ci sono due considerazioni da fare: la vastità troppo notevole per un focolaio di atelettasia da processo tbc., (se di opacità atelettasica si tratta in quella uniforme descritta dall'apice alla 5ª costa), ovvero la poca verosimiglianza, se l'opacità in parola fosse determinata da una reazione pleuritica (ad un focolaio tbc.), che questa avesse rispettata la base (sede prediletta) per invadere completamente i due terzi superiori dell'emitorace nonostante l'addensamento ilare si continui con maggiore accentuazione e con maggiore sviluppo verso la base an-

zichè verso l'apice, che appare anzi del tutto immune da ogni compromissione parenchimatosa o fascicolare. Restano quindi in discussione, esclusi i quadri cronici di eccezione e fra essi l'actinomicosi, le due entità surricordate: il tumore e la lue, la quale ultima, al pari del carcinoma bronchiale si sostiene per parte di AA. americani, possa anch'essa determinare delle molto ampie (financo lobari e totali) zone di atelettasia come quella (tale si ritiene) nel nostro quadro e che occupa i due terzi superiori dell'emitorace. In essa d'altronde (a parte la presenza o meno di gomme rilevabili) non manca la tumefazione delle ghiandole dell'ilo ed una evidente accentuazione della trama ilo-perilare: un quadro radiologico quindi che, per chi condivide l'asserto degli AA. americani, potrebbe sovraporsi al nostro, ed un insieme clinico anch'esso ben sovrapponibile a questo come reperto fisico, come curva termica, come escreato emorragico, come negatività del bacillo di Kock; un solo rilievo non calzante e di non lieve valore: le condizioni dell'a. in progressivo decadimento fino dall'iniziarsi delle manifestazioni che richiamarono l'attenzione del paziente sul suo torace. Condizione questa che non è proprio della sifilide polmonare in cui l'astenia ed il decadimento avviene in proseguio di tempo, mentre per un certo periodo si impone un netto contrasto tra l'entità del reperto fisico-clinico e le ottime condizioni generali del paziente. Per una neoplasia ilare invece niente che stoni sia nel quadro clinico che in quello radiologico. Nulla che stoni nel quadro radiologico, dicevo, in quanto avendo elementi morfologici che ci parlano di una neoplasia ilare, ilare-bronchiale, possiamo subito, con maggiore verosimiglianza di altre interpetrazioni, data la frequenza notevole con cui il carcinoma bronchiale stenotizza le vie aeree, attribuire l'opacità uniforme diffusa ai due terzi-tre quarti superiori dell'emitorace ad un vasto focolaio atelettasico e toglierci così dall'imbarazzo diagnostico (radiologico) nel ricercare il perchè una possibile (come tipo di opacità) pleurite plastica (di natura infiammatoria o tumorale) (contro una forma saccata, oltre la poca densità dell'opacità, sta il graduale passaggio dalla opacità alla chiarezza polmonare normale del limite superiore) avrebbe dovuto rispettare la base per inglobare totalmente anche l'apice che, ripetiamo, appare indenne da ogni interessamento parenchimatoso di qualsiasi natura. D'altronde un carcinoma pleurico non dà forse uniformità di opacità quale può dare la pleurite infiammatoria o l'atelettasia, e quale è nel caso in parola. Però come abbiamo un dato (oltre quello morfologico) topografico che ci incoraggia a classificare da atelettasia quella vasta opacità uniforme, che come tale, ripetiamo, potrebbe benissimo attribuirsi ad una concomitanza pleurica, ci mancano alcuni segni importanti che con un focolaio così vasto di atelettasia non dovrebbero far difetto: i segni cioè della mancanza di equilibrio fra la pressione endopolmonare positiva e quella del cavo pleurico negativo che un focolaio di atelettasia generalmente induce e che si traduce con i ben noti spostamenti diaframmatici e mediastinici, nonchè con la retrazione del costato. Nonostante questo ultimo rilievo, al quale, d'altronde, si ritiene poter dare minore peso che a quelli addotti contro l'ipotesi di una entità tbc., potendo esso devalorizzarsi una volta che si attribuisca la causa della assenza della sintomatologia atelettasica alla presenza di una zona ancora notevole di parenchima basilare aereato, e come tale ancora sufficiente a controbilanciare la pressione negativa pleurica in virtù di un'iperfunzione vicaria e impedire quindi l'attrazione mediastino-diaframmatica e la retrazione costale, la diagnosi di carcinoma bronchiale con vasto focolaio atelettasico è quella che si impone su tutte le altre possibili. Una puntura esplorativa nel cavo pleurico fu negativa per liquido e per ogni altro reperto. Un trattamento antiluetico (attuato ad onta della W. negativa), rimase del tutto inefficace. Ulteriormente con la progressione dell'astenia e del decadimento si manifestò adenopatia sopraclavicolare sin. ed in 5-6 mesi l'a. in preda a cachessia morì.

Caso VII. — S. B., uomo di 58 anni.

Da qualche mese dolori alla base di sin. Tosse, scarso escreato, mai emorragico, talora leggero movimento febbrile: astenia e deperimento accentuati e progredienti, nessun precedente toracico nell'anamnesi. Oggettivamente: retrazione del costato basilare di sin. soffio bronchiale basilare, qualche rantolo nella zona mediana.

Grafia: opacità basilare sin. dal mediastino al costato ed estendentesi dal diaframma fino al bordo inferiore della terza costa che segue molto fedelmente nel suo decorso obliquo dall'esterno all'interno e dall'alto al basso.

Su tale opacità tendenzialmente uniforme e di modica densità spiccano: l'ombra più

intensa dell'ilo ingrandito, ma scarsamente frastagliato; in alto e verso l'esterno qualche tratto tozzo ed irregolare della trama perilare ed alcuni piccoli focolai di addensamento.

Gli spazi intercostali sono ridotti e ciò non solo inferiormente, ma anche in alto a livello della chiarezza polmonare normale. Il mediastino è attratto sensibilmente a sinistra.

Ragionamento diagnostico: il quadro descritto ripete quello della neoplasia ilare (bronco-polmonare) con qualche focolaio di infiltrazione neoplastica parenchimatosa peiilare e con una vasta zona di atelettasia basilare. La mutezza clinica precedente ci fa escludere reliquati di processi parenchimatosi acuti, quali ad es. di bronco-pneumonite che si sa manifestarsi (generalmente) con focolai multipli e che radiologicamente potremmo anche, sia pur con un po' di buona volontà, data la esiguità di esso, prendere in considerazione richiamandoci alla presenza di quei pochi e piccoli focolai di addensamento ricordati nella parte più alta e più esterna della opacità. In tal caso dovremmo interpretare come pleuritica, ed esattamente come da ispessimento pleurico conseguente ad abbondante versamento, la opacità vasta e diffusa che occupa tutta la metà inferiore dell'emitorace oltrechè per la frequenza con cui si sa accompagnarsi la pleurite alla broncopolmonite perchè non si riconosce a questa la facoltà di determinare zone sì vaste di atelettasia. Interpretazione questa alla quale non riteniamo appellarci sia per l'assoluta mancanza di fruscii pleurici in tutta quella zona, fruscii che non dovrebbero difettare con un processo pleuritico che avesse determinato (come nel quadro in parola) retrazioni ed attrazioni di organi (costato, mediastino e diaframma), sia per il fatto che non sarebbe verosimile esser giunti al periodo di ispessimento pleurico, di vasto ispessimento, quale i suaccennati reperti retraenti potrebbero indicare, inavvertitamente, senza cioè alcuna sensazione, alcuna noia da parte del paziente durante quella che sarebbe dovuta essere la fase essudativa di sì vasto processo infiammatorio. Un processo tbc. anche va escluso (a parte considerazioni di ordine clinico) oltrechè per un criterio topografico, al quale pure non possiamo disconoscere un certo valore (la porzione superiore dell'emitorace è integra perfettamente), per la troppo ampia zona di atelettasia (come tale almeno noi la interpetriamo) basilare. Rimangono ancora una volta, in lizza diagnostica (escluse tutte le forme cistiche, le forme ghiandolari, leucemiche, granulomatose, ecc., per non avere il reperto ilare e parailare caratteristiche ad esse relative) la lue e la neoplasia. Però mentre contro la lue (ilare, accompagnata da qualche gomma) che radiologicamente non potremmo escludere, sebbene si preferisse per essa un minore spessore della trama, e si possa per essa sempre fare una riserva nei riguardi delle sue possibilità nel determinismo di tanto vasta zona di atelettasia, si può obiettare, oltre la negatività della W., l'essere l'astenia sopraggiunta a troppo breve scadenza da quelli che formano i primi allarmi toracici, contro la neoplasia nessuna obiezione nè di indole clinica nè di indole radiologica. Nei suoi riguardi potrebbe solo giustificarsi l'incertezza se ammettere una forma di cancro bronco-polmonare complicato da atelettasia o piuttosto con diffusione pleurica. Ed a ciò potrebbe indurre quel profilamento a tipo Demoiseau che l'opacità in toto assume nell'emitorace sin. seguendo, come fa, il bordo inferiore della terza costa: profilamento che può facilmente richiamare alla memoria la pleura molto più che in tale caso, nel caso cioè di una opacità da neoplasia pleurica, non avremmo da restare titubanti relativamente all'esistenza o meno di precedenti liquidi, noto essendo come la neoplasia pleurica si possa, nel 50 per cento dei casi, manifestare senza o con scarsissimo versamento, e, quel che più importa, con notevoli fatti di retrazione anche in presenza di liquido. Ove però, usando una maggiore attenzione, si osservi che al determinismo di quel profilamento opaco tipo Demoiseau contribuiscono quei piccoli focolai di addensamento più sopra ricordati, e si tenga presente, da un lato, il reperto ascoltatotorio riferito, valorizzando di essi più che l'assenza assoluta di rumori pleurici, l'uniformità di diffusione del soffio (essendo almeno logico ammettere, nei tumori pleurici, la possibilità di zone non o diversamente comprimenti) e dall'altro la completezza della sindrome atelettasica, con facilità ci sentiremo indirizzati più ad ammettere una complicanza atelettasica, che una diffusione pleurica.

Caso VIII. — M. H., uomo di 50 anni.

Luglio 1929. Da tre-quattro mesi ha un dolore all'emitorace sinistro e da poco facile dispnea. Inizialmente ebbe un po' di tosse ed emetteva escreato, adesso non più: tosse secca. Mai sangue, non febbre.

Obbiettivamente: ottusità e soffio diffuso a tutto l'emitorace

Grafia (fig. 5): opacità uniforme massiva di alta densità (del grado di quella costale) occupante l'emitorace sin. dalla base (ove il profilo diaframmatico ed il seno costodiaframmatico non sono identificabili) fino in alto ad una linea concava verso la linea mediana che partendo, medialmente, dal livello della settima costa dorsale raggiunge il costato laterale nel punto di intersezione della immagine della 2ª con la 3ª costa. Al di sopra subito dell'inizio mediale del descritto profilo concavo, nella regione ilare paramediastinica, in una zona compresa fra la 7ª e la 5ª costa dorsale, e limitata, medialmente, dal profilo aortico e, lateralmente, dalla linea concava suddescritta esiste un ammassamento di molto piccole ma numerose ombrette, a profilo generalmente netto, alcune delle quali come forate da una piccola area più chiara centrale, intercalate a piccole aree di maggiore o minore chiarezza; tale zona, che nell'insieme assume un aspetto granuloso, marezzato è bene identificabile perchè limitata in basso e lateralmente dalle opacità uniforme e più densa sopradescritta, medialmente dalla opacità mediastinica e superiormente dalla chiarezza normale della regione apicale.

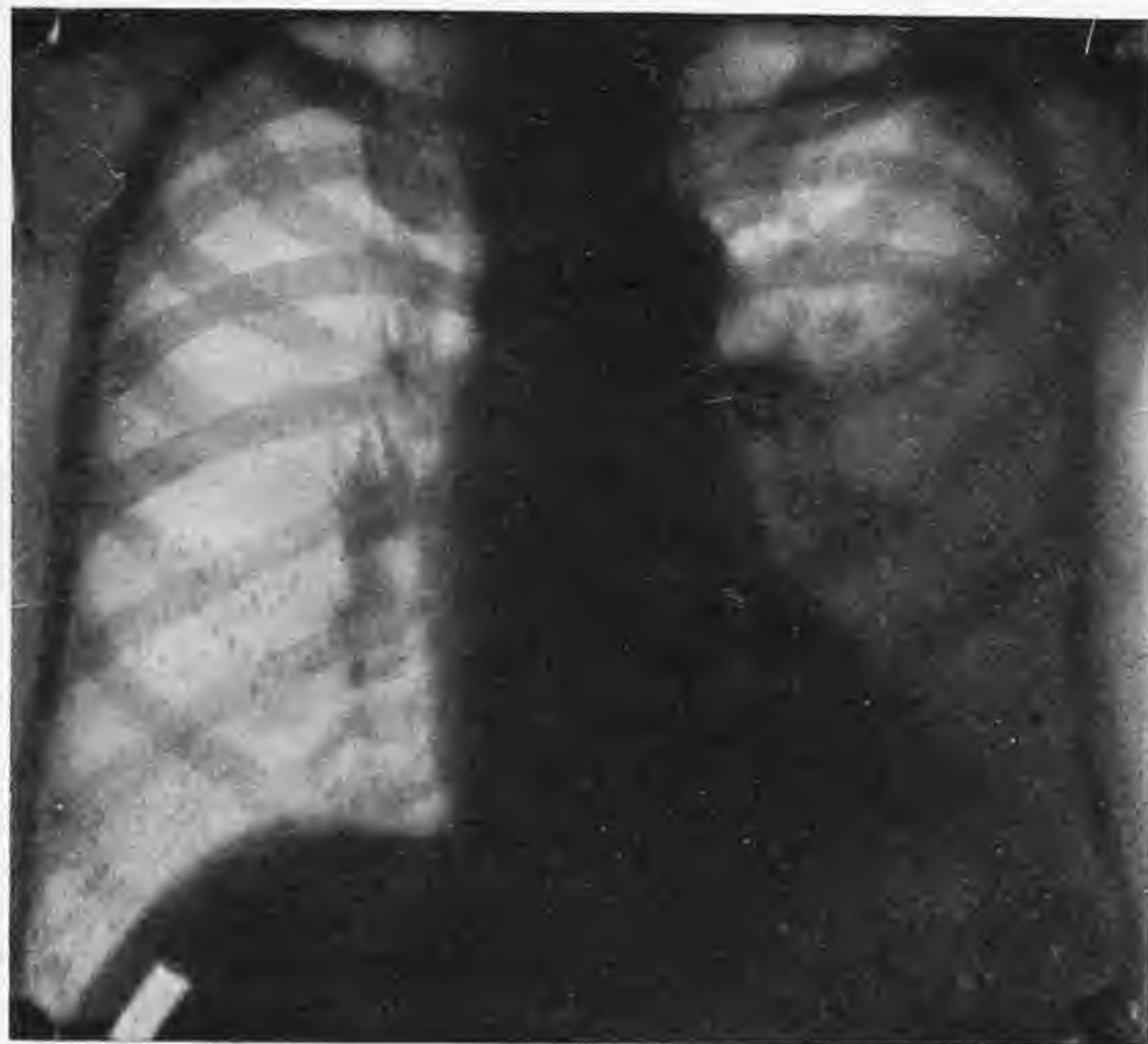



Fig. 5.

Il mediastino, specialmente nella sua metà superiore (vascolare), è attratto sensibilmente a sin., meno in basso ove l'orecchietta destra sporge ancora un po' a destra del rachide. Gli spazi intercostali appaiono tutti notevolmente ridotti rispetto a quelli di destra, tutti però in modo uniforme senza che si notino punti di maggiore retrazione.

Ragionamento diagnostico: la linea concava medialmente surricordata si identifica con la linea del Demoiseau: ne ripete esattamente le caratteristiche, oltrechè, di decorso, di non netta, ma sufficiente, delimitazione, e l'area opaca ad essa sottostante convalida, per densità e l'uniformità che la caratterizza, la propria patogenesi liquida di cui d'altronde non mancano i segni clinici: è presente l'ottusità ed il soffio. Versamento quindi che, anzichè slargare il torace, renderlo bombé, ed anzichè spostare eterolateralmente il mediastino, si accoppia con una evidente e diffusa retrazione del costato e con una sensibile attrazione a sin. del mediastino. Rilievi questi che mentre ci possono rendere perplessi prendendo a considerare l'eventualità di un versamento infiammatorio o di altra natura, ci sono di valido conforto per ammettere un versamento di natura neoplastica con il quale si sa come il torace possa generalmente essere retratto e con il quale collima esattamente la scarsità dei fenomeni generali che è presente in questo ammalato.

Le notizie d'altronde che abbiamo del parenchima, scarse notizie, rilevabili esclusivamente da quella limitata zona parailare sopradescritta, per non presentare essa, col suo aspetto granuloso che ha assunto, caratteristiche patognomoniche (essenzialmente di disposizione) nelle sue componenti elementari opache come non ci sono di aiuto per am-

mettere una natura neoplastica dell'infiltrazione parenchimatosa, non ci porgono alcun elemento per escluderla o per preferire l'ammissione di una diversa entità morbosa per la quale anzi qualunque essa fosse, meno bene che con la neoplastica si aflatterebbe l'assenza di febbre. I rilievi, abbastanza caratteristici, del quadro radiologico, versamento e retrazione, ed il reperto clinico (assai mite) mi inducono a sorvolare su qualsiasi discussione diagnostica differenziale poichè mi sembra che senz'altro e prima di altre si imponga la diagnosi di tumore pleuro-polmonare (di cui l'esame del liquido estratto con puntura ci dette la conferma). Se anche volessimo tentare di attribuire all'opacità basilare un determinismo anzichè liquido, atelettasico, allo scopo di rendersi più immediata ragione dello spostamento mediastinico e della retrazione costale osservata, oltre ritrovare nell'alta densità e nello sviluppo del profilo superiore di detta opacità elementi poco confacenti, o per lo meno, meno confacenti alla genesi atelettasica (anzichè a quella da versamento), non apporteremmo nulla di nuovo al ragionamento conclusivo che anche con una tanto imponente zona di atelettasia (abbiamo avuto agio di riferirlo altre volte) la prima e più verosimile ammissione da farsi sarebbe sempre la neoplastica. Insolubile resta il problema della priorità di sede: valorizzando l'anamnesi abbiamo di che pensare ad una primitiva localizzazione polmonare (bronchiale) data l'iniziale emissione di escreato, venuto in seguito a mancare, e dato che invece da poco è insorta la dispnea, verosimilmente riferibile al versamento che forse da poco, in armonia con la rapidità con cui quelli neoplastici si sa potersi e generalmente formarsi, si è impiantato.

Caso IX. — M. C.., uomo di anni 68.

Ott. 1925: anamnesi remota negativa. Di recente: facile affanno e poi affanno persistente, qualche dolore basilare, un po' di tosse, qualche escreato emorragico, modico movimento febbrile.

Obbiettivamente: ottusità massiva della metà inferiore dell'emitorace d. e soffio.

Grafia (fig. 6): in corrispondenza della metà inferiore dell'emitorace d. presenza di

Fig. 6.

una opacità che si estende dal diaframma al terzo spazio intercostale anter. Detta opacità in basso si confonde con la metà interna del profilo epato-diaframmatico, in alto è limitata da una linea leggermente obliqua diretta dall'esterno all'interno e dall'alto in basso salvo un tratto breve di maggiore obliquità nella parte più prossima all'ilo, e lateralmente mentre si confonde con l'incrocio delle coste per tutta la metà sua superiore da tal punto obliqua medialmente ed in basso fino ad incontrare il profilo diaframmatico quasi a metà della cupola. Il profilo mediale si fonde con l'ombra mediastinica.

Il piccolo cuneo triangolare col maggior lato costale che abbiamo delimitato con la descrizione riferita in corrispondenza del seno costo-diaframmatico è uniformente meno chiaro che normalmente.

La zona opaca descritta, che grossolanamente assume la forma ovalare, disposta col suo asse maggiore obliquamente, secondo una linea che partendo dalla metà interna del profilo diaframmatico raggiunge il costato laterale a livello del 3° spazio-4ª costa mostra ovunque, ad eccezione che dal lato mediastinico, un'assoluta uniformità ed un'alta densità (del grado costale); dal lato mediastinico mostra invece una zona marmoreggiata nella quale ombrette grosse come lenticchie, si alternano a piccole aree più o meno chiare. In tutto il restante ambito polmonare nulla di patologico; a sin. una modica accentuazione vascolare.

Ragionamento diagnostico: ritengo essere nel vero attribuendo il reperto descritto ad un addensamento del lobo medio: m'induce a tale ammissione oltre la forma di insieme della zona opaca (opacità triangolari-trapezoidi-ovoidali, in quella zona, si riferiscono con facilità al lobo medio) la limitazione, abbastanza netta, superiore di essa secondo una linea che ben riproduce il decorso della scissura mediana e la differenziazione (differenziazione che può farsi secondo una linea sufficientemente netta) fra l'opacità, diciamo così principale, e quella del tratto più esterno e più basso dell'emitorace, zona questa che si sa appartenere al lobo inferiore.

Se la attribuzione topografica del reperto non offre difficoltà, altrettanto facile non è l'interpetrazione anatomo-clinica di essa: direi anzi che in base al quadro clinico-radiologico sarebbe imprudente una qualsiasi designazione di natura. Una polmonite a decorso cronico, sub-febbrile, come accade di vedere in persone di età (il nostro a. ha 68 anni), può al pari di una neoplasia lobare esprimersi in tal maniera sul radiogramma e non dare clinicamente niente di più di quanto si constata in questo ammalato. Una polmonite lobare caseosa, data specialmente la presenza di quella zona paramediastinica marmoreggiata, può anch'essa esattamente rispecchiarsi nel quadro radiologico in parola: molto più che tale marezzatura appare nel suo insieme esattamente limitata, il che potrebbe indurre a pensare trattarsi di un inizio colliquativo, reperto che se pur non raro anche nella neoplasia è però l'appannaggio più normale delle forme tubercolari. Meno suggestivo che per le precedenti affezioni il quadro in parola può esserlo per la lue essenzialmente per la poca frequenza della lue polmonare a tipo lobare e per non sapere con troppa facilità attribuire il quadro ad una gomma che, è noto, non si estende con facilità ad un intiero lobo; di una polmonite interstiziale luetica il quadro in parola non ha le caratteristiche. Contro un reperto actinomicotico non iniziale, ma da fusione dei diversi focolai e quindi apparentemente almeno lobare, si potrebbe solo addurre il fatto di essere l'ilo, con lo slargamento del quale l'actinomicosi facilmente si impianta, scarsamente cointeressato (per quel che riguarda almeno la porzione superiore che è l'unica individualizzabile). Come si vede quindi, sia pur escludendo la lue, son diversi i quadri che possono contendersi il determinismo di un reperto radiologico del genere. La clinica, pur non illuminando gran che, può tuttavia aiutare a ridurre il novero delle ammissioni patogenetiche sconsigliando ad ammettere una polmonite caseosa per la troppo scarsa reazione febbrile e per la mancanza di quell'insieme di segni clinici tossiemici che un processo lobare non potrebbe non dare. Non è il caso di soffermarsi su una forma pura e semplice saccata per la certezza che si ha dell'interessamento del parenchima (ne depone il reperto marmoreggiato paramediastinico): nell'eventualità si tratterebbe di una coesistenza, di una complicanza. Quindi volendo pur trascurare l'actinomicosi per la sua rarità, polmonite a lento decorso o neoplasia lobare?

Al momento, cui si riferisce l'esame, non credo esista alcun elemento clinico o radiologico di valore per indirizzarci più verso l'una che verso l'altra entità morbosa. L'opacamento della porzione infero-esterna (lobo inferiore) dell'emitorace che verosimilmente, per l'uniformità e la modica densità che presenta è riferibile ad un cointeressamento pleurico non ci dà alcun elemento differenziale: sia nell'una che nell'altra evenienza non può escludersi una partecipazione della pleura senza d'altronde che si impongono criteri di differenziazione tra il quadro di una forma infiammatoria e quello di una forma neoplastica della pleura. Ad onta di ogni discussione e nonostante la W. negativa, in considerazione dello stato generale discreto, il paziente fu sottoposto ad un trattamento antiluetico: nessuna sostanziale modifica. Il decorso che si fece in breve minaccioso ed una reale successiva compartecipazione della pleura al processo (compartecipazione di cui proprio l'opacità basilare esterna segnava l'inizio) e che ci permise

l'estrazione di pochi cc. di liquido (che fu esaminato microscopimente) ci dette la sicurezza dell'esistenza di una forma tumorale.

Caso X. — R. M., uomo di 64 anni.

Da qualche mese un po' di tosse talora accompagnata da escreato emorragico ed astenia. Da qualche settimana modica difficoltà respiratoria. Movimento febbrile di scarsa entità; qualche dolore alla base d. Oggettivamente: ottusità profonda diffusa a tutto l'emitorace destro eccetto la regione apicale; ovunque soffio lontano eccetto all'apice; abolizione completa del murmure e del fremito vocale nella zona ottusa; torace bombé.

Grafia: opacità massiva di alta densità, ovunque perfettamente uniforme, occupante tutto l'emitorace destro, dalla base, ove si fonde con l'opacità epatica, fino alla seconda costa, al di sopra del quale livello, fino alla clavicola, diretta dall'esterno all'interno e dall'alto al basso si attenua per scomparire completamente in sede apicale. Il mediastino è parzialmente spostato verso sin.

Ragionamento diagnostico: un reperto radiologico, cioè, che depone decisamente per un versamento pleurico facendoci lo spostamento controlaterale del mediastino, scartare subito, oltre i rilievi -clinici, l'ipotesi di una atelettasia. Se tale processo pleurico nasconda qualche altra cosa ci sfugge. Clinicamente anche, mentre con i rilievi della semeiologia fisica descritta ci dobbiamo orientare per la presenza di liquido nel cavo pleurico, l'astenia e le caratteristiche dell'escreato sono elementi che senz'altro portano alla ribalta una compartecipazione del tessuto broncopolmonare, compartecipazione sulla cui natura poco abbiamo a supporre, potendosi i rilievi adattarsi tanto ad una forma specifica quanto ad una forma neoplastica.

E soltanto l'esame del liquido e del sedimento di esso nonchè il rapido evolvere dell'astenia e del deperimento che han potuto far porre la giusta diagnosi di carcinoma pleuro-polmonare.

Caso XI. — S. B.., uomo di 62 anni (cotoniere).

Due mesi prima dolori al dorso e tosse; escreato abbondante, una volta emorragico; movimento febbrile tenue; astenia; deperimento. Oggettivamente: ottusità emitorace destro eccetto in alto ed in una limitata zona basilare; fremito vocale rinforzato in alto, abolito altrove ecectto in basso; soffio nella gran parte eccetto in alto e in basso. Alla puntura: liquido siero-fibrinoso sanguinolento ricco di linfociti e di globuli rossi, rari polinucleati e rare cellule voluminose a nucleo multiplo; bacillo di Koch assente, semina negativa.

Grafia: si rileva una zona di opacità di densità superiore a quella delle coste, uniforme, compresa tra la 4ª e la 5ª costa ed estendentesi, in senso laterale, dal mediastino a circa un cm. dal costato, che in tal punto è rientrante; al di sopra: fino alla seconda costa; ed al di sotto di essa, ove appare limitata nella sua parte più laterale da un profilo netto, fino al diaframma, si rileva la presenza di opacità di densità minore (inferiore a quella costale) per nulla uniformi per mostrare in un ambito diffusamente torbido piccole aree opache a bordi abbastanza netti miste ad immagini tralciformi addensate. Gran parte degli spazi intercostali sono un po' ridotti.

Ragionamento diagnostico: sapendo che si tratta di una entità neoplastica il quadro descritto può interpetrarsi come quello dovuto ad una forma carcinomatosa a partenza ilare, e quindi, bronchiale (ne depongono le immagini tralciformi addensate che si diramano verso la regione laterale) diffusasi al parenchima (piccole aree di opacità descritte). Che valore dare al maggior nucleo di opacità rilevato? a quella opacità cioè che, perfettamente uniforme, occupa la parte mediana del torace (4ª-5ª costa) e che intimamente fusa con l'ilo si diffonde lateralmente, mantenendo un'altezza presso a poco uniforme (di circa 5 cm.), fino a 1-2 cm. dal costato e che in basso, nella sua porzione più laterale è limitata da un profilo netto? Io ritengo doverla attribuire ad una raccolta liquida contenuta nella scissura interlobare mediana per invasione del processo neoplastico alla pleura della scissura in parola e mascherante il o i focolai di partenza. Contro un focolaio di atelettasia sta, oltre l'altissima densità dell'opacità, oltre la sua forma quasi rettangolare, che non si addice ad un'opacità da occlusione di un bronco da cui se ne diramano via via altri, anche il fatto che non arriva completamente al costato e che ha, in basso, una limitazione abbastanza netta e regolare. Contro un focolaio neoplastico parenchimatoso sta la assoluta uniformità della opacità. D'altronde il rilievo, poi, della rientranza del costato limitata all'altezza di detta opacità ci richiama la pleura:

ci richiama un processo di retrazione della pleura parietale, probabilmente contaminata, per rapporti, ivi esistenti, di contiguità con quella della scissura mediana. Che la pleura della grande cavità sia anch'essa invasa dal processo carcinomatoso ce lo dice il responso microscopico e lo si può dedurre radiologicamente da quel grado di torbidità rilevato nelle due zone, superiore ed inferiore, di minore opacità e nelle quali, ho detto, contenute in un ambito diffusamente torbido (interessamento pleurico) si rilevano aree opache e tralci addensati.

Concludendo la diagnosi radiologica, a posteriori, è quella di neoplasia bronco-polmonare-pleurale. Avremmo, ignari del reperto offertoci dal liquido estratto e dal suo sedimento, potuto formulare, tenendo esclusivamente conto della morfologia radiologica del quadro, la stessa diagnosi come unica possibile? Rispondo subito che no. Una forma tubercolare ad andamento cronico (piccole aree di opacità a bordi netti) con complicanza pleurica interlobare (raccolta saccata) e con ispessimento e retrazione della pleura della grande cavità (rientramento del costato e riduzione degli spazi) potrebbe perfettamente chiamarsi in causa a spiegare un quadro simile; come d'altra parte non potremmo escludere un focolaio ascessuale o cangrenoso parascissurale con complicanza pleuritica sia interlobare sia generale. Questo tanto per citare solo alcune entità fra le più comuni della patologia polmonare.

Quadro radiologico quindi affatto caratteristico.

La considerazione dei rilievi clinici anche non illumina gran che. La sintomatologia fisica è perfettamente in rapporto al rilievo radiologico e non aggiunge alcunchè. L'anamnesi, se può, per la mancanza di notizie di una reazione febbrile di una certa entità ed a curva tipica nonchè di vomiche, lasciarci un po' dubbiosi nel prospettare una forma ascessuale o gangrenosa, non ci offre proprio nessun elemento per escludere un quadro di natura tbc.: la febbre, l'escreato una volta emorragico, calzano perfettamente. Un dolore fugace, come quello sofferto due mesi fa dal paziente si accorda con tutto. C'è l'astenia sensibile ed il deperimento progrediente ed abbastanza celere che destano l'allarme.

Caso XII. — X. X., uomo di 55 anni

Ha emesso da qualche mese qualche escreato emorragico ed ha avuto qualche sensazione dolorosa all'emitorace destro. Frequentemente presenza di temperatura. Facile

Fig. 7.

astenia. Anamnesi remota toracica negativa nel modo più assoluto. Percussione: si delimita, sia anteriormente che posteriormente, un'aia di ipofonesi para mediastinica d. Ascoltazione: soffio e respiro soffiante in corrispondenza ed attorno a tale zona; qualche rumore bronco-alveolare.

Grafia (fig. 7): si rileva a destra una zona di opacità a profilo non regolare senza la

presenza di gittate, non uniforme che attornia ed ingloba tutta l'ombra ilare e dalla quale si parte, più visibile che di norma, per essere più ampia e più densa, verso il costato l'immagine della scissura mediana. In tutto il costante ambito toracico nulla di anormale; a sinistra reperto negativo. Il costato destro appare leggermente retratto nelle porzioni mediane e superiori. Il mediastino è in sede.

Ragionamento diagnostico: il reperto radiologico in parola non ha nulla di caratteristico e tanto meno di patognomonico per una forma neoplastica bronco polmonare, quale fu ulteriormente potuto stabilire essere, poichè anche considerato il quadro clinico nulla si sarebbe opposto a che nel momento in cui fu praticato l'esame si fosse fatto diagnosi di infiltrato tubercolare. Il tipo dell'opacità (a tipo parenchimatoso) la compartecipazione evidente della pleura scissurale ed anche la sede sarebbero potuti essere tutti elementi più che adattabili alla concezione accennata che non è affatto detto debba imporsi al paziente od al medico con un quadro clinico molto diverso dal nostro riferito. Reperto quindi, questo in parola, assolutamente non patognomonico anche con ogni buona volontà clinica.

Caso XIII. — X. L., uomo di 48 anni.

Vaghe sensazioni dolorose mediastinico-intercostali; scarsa tosse. Alla percussione ampliamento verso sin. dell'ottusità mediastinica in alto.

Grafia: area opaca scarsamente pulsante (pulsazione a tipo trasmessa) della forma e delle dimensioni di un uovo di tacchino, a limiti leggermente frastagliati di densità elevata ed omogenea, disposta col suo maggiore asse longitudinale e addossata (in proiezione post-ante.), col suo profilo mediale all'arco aortico. In O A S mentre si delinea ancor meglio la omogeneità e la regolarità del profilo della massa opaca si riesce a rilevare la sua assoluta indipendenza dall'aorta. In tutto il restante ambito toracico di sin. nessun altro rilievo anormale. Costato regolare; mediastino e diaframma in sede. A destra è visibile la scissura mediana sotto forma di linea per lo meno sub-capillare.

Ragionamento diagnostico: il decorso successivo autorizzò la diagnosi di neoplasia polmonare. Il quadro clinico radiologico in esame, al momento in cui fu eseguito il radiogramma cui ci riferiamo è pacifico che non aveva alcuna indicazione patognomonica. Sia pure escluso l'aneurisma aortico (verso cui lì per lì il quadro radiologico ci induce) non tanto per il tipo di pulsazione, nè per l'assenza di segni vascolari, (la lievi irregolarità del profilo sarebbe potuto ben essere espressione di periaortite) quanto per l'indipendenza che si riesce a stabilire in OAS dall'aorta, nulla ci può autorizzare ad escludere, per es., un sarcoma od una formazione benigna, ecc. nè la clinica nè il r. gramma poichè è certo che quivi i segni dell'infiltrazione, anche a volerli ammettere sono modestissimi.

Dall'analisi della casistica si rileva come in otto casi su tredici, nei primi otto cioè riportati, il fattore radiologico abbia eloquentemente e, direi, preponderatamente influito sulla formulazione della esatta diagnosi radiologica, di quella diagnosi, cioè, che pur così denominata non può, in effetti, se aspira a raggiungere la massima verosimiglianza e la maggiore logicità, dimenticare e non considerare quei criteri clinici e semeiologici che ciascun caso offre e che, se meno categorici nel primo periodo, specialmente a sè considerati, di quelli radiologici, possono tuttavia, collimando con questi, servire ad attribuire loro carattere di maggiore certezza, senza poi considerare che anche un reperto clinico e semeiologico scarso, mite, troppo silenzioso, può acquistare prezioso valore discriminativo consigliando ad eliminare dal novero delle entità radiologicamente ammissibili quelle per la cui natura e per il cui sviluppo anatomo-patologico, radiograficamente rilevabile, ne potremmo esigere uno diverso.

Che il contributo radiologico superi, di gran lunga, quello clinico per la diagnosi iniziale di tumore polmonare è fuori dubbio: un rapido esame dei casi riferiti mentre ci può far rilevare come in alcuni di essi il solo reperto radiografico sarebbe stato sufficientemente dimostrativo, da solo, per rag-

giungere la giusta diagnosi, ci può, nel contempo, assicurare che soltanto con i dati clinico-anamnestici in nessun caso (e questo è quanto di norma si avvera nelle forme più o meno iniziali) avremmo potuto, con equivalente verosimiglianza, far diagnosi di tumore; una riprova di tale asserto ce la fornisce del resto, indirettamente, il fatto che negli ultimi cinque casi riportati, per non avere il loro reperto radiologico alcuna impronta morfologica (impronta che si determina per il concorso di momenti diversi: morfologici, topografici, per la presenza di certe successioni morbose ecc.) non patognomonica, che nel senso stretto della parola non esiste, ma che almeno potesse appellarsi per primo alla causa neoplastica, la diagnosi non è stata possibile formularla.

L'impronta radiologica, cui accennavo sopra, non si basa su peculiarità elementari di forma strettamente aderenti all'entità neoplastica, che, d'altra parte, per essere essa anche anatomo-patologicamente tanto varia si comprende come possa tradursi allo schermo diversamente, ma si determina in un quadro che, morfologicamente, d'insieme, può adattarsi al supposto neoplastico, mercè il concorso A) di momenti topografici del processo, momenti che divengono essenzialmente significativi se più che collimare con i desiderata logistici neoplastici, che non sono troppo rigorosi, possono autorizzare o consigliare l'eliminazioni di altre entità che in fatto di localizzazione sono più costanti; B) mercè, quando ci è dato poterli raccogliere, criteri sulla velocità di sviluppo della massa infiltrante (velocità che, per quanto qualcuno non lo ammetta, è assai notevole nei confronti di tutti gli altri processi cronici polmonari, ne insegnino i casi 3 e 5); C) mercè la valutazione di alcune peculiarità, che pur non assurgendo a caratteristiche, sono, per quanto si sa generalmente accadere, più confacenti all'entità neo che ad altro: fra esse, per es.: il versamento pleurico con segni di retrazione costale (segno di Vals) (N. 8), l'aspetto abbastanza tipico della opacità neoplastica lobare superiore destra (tenendo però presente che una neoformazione secondaria lobare ha la possibilità di manifestarsi in modo perfettamente analogo), la grossolanità delle vie bronchiali invase da tumore ecc.; D) mercè infine la valutazione di alcune concomitanze patologiche quale 1) l'atelettasia che, lungi dall'avere sommo interesse in sè e per sè ne assume uno assai notevole testimoniando sulla causa che con incomparabile maggior frequenza di altre (esclusi gli eventi accidentali) la determina: la stenosi neoplastica bronchiale. Zone estese, lobari ed anche plurilobulari, di atelettasia oltre non essere appannaggio (siffattamente estese) di nessuna forma polmonare acuta, non sono nemmeno, fra i processi cronici, più facilmente attribuibili ad altre entità, agenti estrinsecamente (l.g.m. actinomicosi ecc.), che non al carcinoma bronchiale che determinando, come si sa fare, una vegetazione nell'interno del bronco stesso può facilmente ed anche precocemente privare di aria un vasto territorio polmonare. A questa priorità, nel determinismo di vaste atelettasie, riconosciuta al carcinoma bronchiale, autori americani oppongono una altrettanta facilità ed un'altrettanta possibilità da parte della lue: il mancare a me prove della frequenza di tale evenienza non mi induce ad infirmarla: la rarità però della lue polmonare acquisita, rarità nota, m'induce per lo meno a devalorizzare tale possibilità, nel ragionamento differenziale, nei confronti con le probabilità tumorali. Zone molto estese di atelettasia le ho, fra i casi riferiti, riscontrate nei N. 1-3-5-6-7 mentre in N. 2 son presenti alcuni dati

(spostamento mediastinico-retrazione parziale del costato) che, per non esistere segni di compromissione pleurica, abbiamo attribuito ad una parziale stato atelettasico, parzialità questa che nel caso in parola ci suggerisce la natura ghiandolare (per essere essa meno stenosante), della massa rotonda che abbiamo descritto nell'ilo, e che, inversamente, può suffragare la molto minore probabilità che il cancro ilare ghiandolare ha di stenosare le vie bronchiali, potendo ciò dedursi dal non averlo detta massa potuto, nonostante la sua mole non trascurabile, mentre masse minori, nella stessa sede radiografica, con caratteristiche non ghiandolari hanno potuto atelettizzare vaste zone. A proposito della atelettasia debbo rilevare come esso io l'abbia riscontrata esclusivamente nei cancri ilari di sinistra e con predominio nelle regioni superiori del torace; nessuna zona atelettasica, radiograficamente reperibile, nelle forme ilari di destra nonostante non mancassero, quivi pure, segni di compromissione bronchiale: l'aspetto, cioè, dei tratti di trama (tozzi ed irregolari) che parton dall'ilo. Si deve tal rilievo ad una pura coincidenza o ad una condizione anatomica? Al fatto cioè che il calibro del bronco sin. è 5-6 mm. più piccolo del calibro destro (Testut)? Nell'identificazione di opacità atelettasica guida oltre il tipo, uniforme, di essa, e l'aspirazione mediastino-diaframmatica da determinato squilibrio fra la pressione endopolmonare e quella negativa del cavo pleurico che essa ingenera e che solo nel caso 2 ha fatto difetto, tanto da mettermi lì per lì in dubbio se ammetterla o meno (dubbio che ho attutito sorretto dalla negatività ascoltatoria (di rumori pleurici) e supponendo, a spiegazione di tale assenza, una iperventilazione vicaria del parenchima basilare in grado tale da riuscire ad equilibrare il giuoco delle opposte pressione) anche il criterio tempo (e ciò nei rapporti con possibili ispessimenti pleuritici): suggerendomi la brevità di esso, per prima, la atelettasia ove avevamo elementi anamnestici per non distanziare troppo i primissimi segni di sofferenza toracica; il reperto ascoltatorio di norma assai diverso da quello proprio di una pleurite secca-retraente con l'opacità della quale (e con le traslazioni anche da essa determinate) l'opacità atelettasica potrebbe confondersi; e infine, non trascurabile assolutamente, il criterio sede, tenendo presente come la pleurite (l'entità morbosa che può con essa confondersi allo schermo) e quindi la sua opacità, preferisca la zona basilare;

2) quale la presenza di gittate e zaffi tissulari opachi sorti da un ilo addensato ingrandito, a profilo più o meno irregolare: elementi morfologici che traducendo la tendenza infiltrante del processo bene si adattano alla concezione neoplastica in senso lato, ivi comprendendo però sia i carcinomi bronco-polmonari sia ad es. le linfogranulomatosi, che con le loro gittate di tessuto adenoideo possono perfettamente simulare un'opacità ilare carcinomatosa;

3) quale infine la concomitanza con una sindrome ilo-atelettasica (come nel caso 1) di tratti, a fascio divergente, di trama polmonare, grossolana nodosa, in altra sede e che per bene caratterizzare l'espressione radiologica di vie bronchiali invase da processo neoplastico (per essere di norma più accentuate come densità, più continue e più voluminose delle tanto discusse forme peribronchitiche tbc. e delle immagini di linfangite peribronchiale luetica, nonchè decisamente più delimitate) consigliano, prima di ogni altra, la concezione neoplastica oltrechè loro anche del restante quadro (ove questo si prestasse ad interpretazione diversa) inspirati al criterio di preferire alla

plurigenesi l'unicità genetica delle diverse manifestazioni presenti in un quadro (sia clinico che) radiologico.

Nei cancri lobari, fatta eccezione del carcinoma del lobo sup. d. la cui opacità per sfumarsi verso l'apice e per essere esattamente limitata dall'interlobo acquista, in un quadro clinico calzante, un valore di specificità abbastanza notevole, il quadro radiologico isolatamente considerato è nettamente aspecifico: l'aspetto di un lobo infiltrato massivamente e totalmente da cancro non differisce dall'aspetto di un lobo invaso da processo infiammatorio o indurativo (V. caso N. 9): in tali casi la radiologia o avrà da fare appello a metestasi (bronchiali essenzialmente), e si rientra così in quei quadri che acquistano personalità mercè l'aspetto di sequele e di concomitanze morbose, o dovrà limitarsi a mostrare ciò che anche la clinica per un certo tempo potrà non riuscire a battezzare. Fra i 13 casi riferiti l'unico di neoplasia lobare (caso N. 9) non ha infatti potuto essere classificato nemmeno con il concorso dei dati clinici per non poterlo essi differenziare da una polmonite cronica del lobo medio: la diagnosi è stata possibile solo ulteriormente.

A proposito dei rilievi da tener presente, oltre la frequenza di segni ben noti, quale il dolore (specialmente persistente e spesso non trascurabile) quale il facile escreato emorragico, con o senza il classico aspetto a gelatina di ribes e senza speciali riacutizzazioni febbrili, la sconcordanza spesso assai notevole (in un primo tempo) tra essi ed il reperto radiologico (generalmente armonizzante col rilievo acustico e plessico), sconcordanza che si traduce spesso con una esiguità veramente rilevante di sofferenze soggettive a carico dell'organo e con un movimento febbrile giudicabile inadeguato rispetto all'entità del rilievo radiografico, se si tenga presente quale di norma sarebbe il quadro soggettivo ed il rilievo termico con compromissioni tissulari equivalenti di altra natura, quale, ad es., nella tubercolosi, entità morbosa che il più spesso forse che altre malattie va presa in seria considerazione per la diagnosi differenziale con le forme neoplastiche respiratorie anche perchè non è infrequente l'associazione delle due forme.

Un rilievo invece che si impone, che generalmente non difetta, che è precoce, per lo meno rispetto al periodo delle sofferenza soggettive, e che talora è invece sproporzionato in senso opposto all'entità del rilievo radiologico è l'astenia che l'a. accusa e che ben presto si accompagna con un deperimento organico generale: astenia che è di sommo valore nella diagnosi differenziale con la sifilide polmonare (acquisita o tardiva) nelle sue diverse forme, che è l'altra entità che non meno della tubercolosi (ove la frequenza loro fosse equiparabile) da tener presente poichè può bene adattarsi per come si presenta e per quanto (specialmente secondo alcuni) può indurre: atelettasia, col quadro radiologico della neoplasia polmonare: nella sifilide polmonare l'astenia può mancare o sopraggiungere tardivamente.

Conclusione.

A mo' di conclusione, visto che su 13 casi in 8 abbiamo di che enunciare come diagnosi di maggiore verosimiglianza quella giusta (neoplastica) valorizzando sia i segni radiologici (essenzialmente questi) nonchè i clinici, siamo portati a credere che al difetto di una specificità elementare delle diverse componenti opache che costituiscono il quadro radiologico precoce della neoplasia polmonare primitiva, nella forma di gran lunga più frequente

(quella a partenza ilare cioè) possa opporsi in suo favore una specificità radiologico-clinica d'insieme fondata più che sulla morfologia in senso assoluto sull'adattabilità di quello che si suppone essere il substrato anatomo-patologico all'aspetto radiografico, sui rapporti di unicità genetica fra le diverse e varie componenti del quadro, sulle correlazioni fra esse e la sindrome clinica, fra esse ed il criterio tempo, nonchè su criteri topografici e di estensione, criteri tutti che vagliati scrupolosamente possono con maggiore facilità di quanto non si ritenga indirizzare verso la giusta diagnosi.

RIASSUNTO.

L'A. esposto l'esame clinico-radiologico praticato in 13 casi di neoplasia polmonare primitiva (ulteriormente confermata con mezzi diversi) e rilevato come in 8 casi si sia potuto porre la giusta diagnosi, dichiara di accingersi alla pubblicazione di questo studio, non per comunicare delle scoperte, ma esclusivamente con l'intenzione di attenuare quella reputazione di insufficienza che generalmente si attribuisce alla radiologia in tema di diagnostica tumorale polmonare non metastatica.

BIBLIOGRAFIA.

Abraham. Med. Klin., 1927, n. 21.
Assmann. Die Klin. Roentgdiag. Leipzig, 1924.
Barjon. Journ. de Radiol., 1921, n. 6.
Belot. Bull. de l'Assoc. Franç. pour le cancer., maggio 1929.
Belot e Peuteuol. Journ. de Radiol., n. 10, 1930.
Berftervid. Rivista medic. latina amerc., settembre 1931.
Blum. Fort. a. d. Geb. d. Roent., XXXIX, B., 4.
Campione. Archiv. Radiol., anno III, fasc. II.
Childes. The Amer. Journ of Roen., maggio 1923.
Grae-Funk. Journ. of Amer. Med. Assoc., vol. 89, 1927.
Czepa. Fort. a. d. Geb. d. R., XXIX, n. 3.
D'Amato. Radiol. Med., n. 5, 1926.
Darbois e Sobel. Bull. Soc. Rad. Med. de France, n. 180, 1931.
Deist. Klin. Woch., vol. 3, 1924.
Evans. Amer. Journ. of Radiol., n. 1, 1924.
Gautemberg. Roentgen. Praxis, vol. 2, 241.
Giacobbi. Quaderni Radiologici, anno 2, n. 1.
Golden. The Amer. Journ. of Roent., settembre 1921.
Id. Ibid., gennaio 1925.
Hyde e Holmes. The Amer. Journ. of Roent., vol. 18, n. 3.
Hugenin. Arch. Med. Chirurg. de l'Apareil respir., n. 6, 1931.
Kading. Fort. a. d. Geb. de Roent., Bd., 44, H. 3.
Kerley. Brit. Jour. of Rad., sett. 1925.
Kirilin e Peterson. The Amer. Journ. of Radiol., vol. 19, n. 1-2.
Id. Id. Sur Gin. and. obst., vol. 48, 1929.
Lenk. Fort. a. d. Geb. d. Roentg., Bd. XXXIX, H. 1-2.
Id. Ibid., Bd. XXXVI, H. 1-2.
Id. Ibid., Bd. XL, H. 2.
Lichstein. 4 Roentgen Praxis, n. 7, 1930.
Ludin. Fort a d. Geb. d. Roent., Bd. XXXIX, H. 6.
Maragliano. Trattato italiano di Radiol., Ferrara, 1924.
Melville. Lancett., n. 214, 1927.
Mignot. Arch. Med. Chir. App. Respir., Tom. 1, fasc. 3.
Otten. Fort a d. Geb. d. Roent., Bd. XXX, H. XV.
Piergrossi. Rad. Med., n. 3, 1924.
Posta. Radiol. Med., n. 1, 1931.
Ratti. Radiol. Med., n. 8, 1931.

SCHINLING. F. a. d. Geb. d. Roent., Bd. XXXVII, H. 3.
SERGENT. Pris. Medical., n. 7, 1930.
ID. Arch. Med. Chir. de l'appar. respir., n. 6, 1931.
SESSA. Radiol. Med. n. 1, 1924.
ID. Ibid., n. 3, 1925.
SICILIANO. Rad. Med., n. 12, 1929.
STIVELMANNA. Jour. of Amer. Med. Ass., vol. 91, n. 22.
THOMAS e FARNES. The Amer. Journ. of Roent., maggio 1924.
WEIL e DARBOIS. Bull. de la Soc. de Radiol., n. 99, 1923.
MILANI. *Tumori polmonari.*
LUCAS e POLLACK F. a. d. Geb. d. Roent., Bd XXXXII.

IV.

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I IN ROMA - IV PADIGLIONE
Primario: Prof. A. MILANI.

La riserva alcalina negli stati ipoglicemici provocati nell'uomo normale e nel diabetico.

Dott. MARIO TRIPODI, aiuto.

Per ricca che sia la letteratura consacrata all'insulina, essa ci istruisce imperfettamente sull'intimo meccanismo dei fenomeni ipoglicemici che seguono alla somministrazione del prodotto.

È noto che alla somministrazione di insulina segue, negli animali e nell'uomo, a seconda della dose iniettata, una serie di fenomeni che vanno da un leggero grado di depressione fino alle convulsioni e al coma, e che questi fenomeni sono messi in relazione alla caduta dello zucchero sanguigno al disotto dei valori normali, secondo l'ipotesi generalmente accettata degli autori canadesi (Banting, Best, Collip, MacLeod, Noble) che per primi ne segnalarono l'esistenza.

Ma se chiara appare la relazione tra i fenomeni così detti ipoglicemici e l'ipoglicemia, tutt'altro che spiegato è il meccanismo per il quale l'ipoglicemia dà luogo ai fenomeni ad essa legati.

Non c'è dubbio, per un gran numero di AA. (Brems e Holten, Cannons, MacIver e Bliss, Klein e Holzer, Kugelmann, ecc.) che le turbe che prima appariscono nel quadro ipoglicemico (tremori, rossore e pallore del viso e delle estremità, tachicardia, aumento della pressione arteriosa traspirazione), siano di natura vasomotoria e siano legate alla reazione delle surrenali che consegue alla iniezione di insulina ed alla improvvisa scarica di adrenalina nel torrente circolatorio. Ricerche sperimentali di Houssay e Lewis e di La Barre hanno confermato l'esistenza di questa reazione surrenalica e ne hanno dimostrato la sua origine centrale.

Gli altri sintomi (contratture, convulsioni, coma, ecc.) che sopravvengono più tardivamente, sono invece dovuti ad una eccitazione diretta dei centri nervosi. Diversi AA. hanno anche precisato la parte del sistema nervoso centrale alla cui eccitazione si devono i fenomeni tardivi. Kleitmann e Magnus hanno dimostrato che la conservazione del bulbo è indispensabile per

la produzione degli accidenti, mentre la distruzione dei due emisferi, del talami ottici, della parte anteriore del mesencefalo e dei labirinti non impedisce l'insorgenza delle crisi convulsive. Analoghe constatazioni sono state fatte da Olmsted e Logan. Ricerche anatomiche fatte da Wolwill hanno confermato l'origine centrale di queste manifestazioni che però sono, il più sovente, di origine funzionale più che anatomica e che trovano il loro substrato in una inibizione passeggera del tessuto nervoso.

Ma quale è la natura delle eccitazioni che agiscono sulla cellula nervosa? Sono esse legate all'iperinsulinemia o all'ipoglicemia o ad altri fattori associati all'ipoglicemia?

MacLeod riteneva che il sopraccarico di insulina desse luogo alla formazione di sostanze irritative per il sistema nervoso. Ma il fatto che i fenomeni ipoglicemici non si producono se in concomitanza all'insulina si somministra una quantità sufficiente di glucosio, e che gli accidenti glicopenici facilmente si osservano in ipoglicemie spontanee o provocate da sostanze diverse dall'insulina, distrusse facilmente questa concezione. Per la stessa ragione apparve insostenibile l'ipotesi di Müller e Petersen, secondo la quale l'insulina perturberebbe, attraverso una azione di shock, l'equilibrio del sistema nervoso autonomo. Ugualmente inaccettabili sono l'ipotesi di Laqueur, basata su di una pretesa azione dell'insulina sul sistema vestibolare, e quella di Hattori, secondo la quale l'insulina, in associazione al glucosio, darebbe luogo ad un elemento tossico: il glucosone.

L'ipotesi, d'altra parte, che i fenomeni ipoglicemici siano legati direttamente alla glicopenia è contraddetta dal fatto che si possono osservare glicemie anormalmente basse senza fenomeni ipoglicemici (M. Labbé, Ratery, Chabanier, Lobo-Onell, Jonas, Klein e Holzer, ecc.) e viceversa fenomeni ipoglicemici con glicemie superiori alla norma (Bornstein e Holm, Umber, Joslin, Aubertin, M. Labbé, Lankhout, ecc.).

Però, secondo vari AA. (Chabanier, Wiechmann e Kock, Umber, Escudero, Priesel e Wagner, Maddock e Trimble, ecc.) l'insorgenza dei fenomeni ipoglicemici non è tanto in rapporto all'abbassamento assoluto della glicemia, quanto alla rapidità della caduta del livello dello zucchero sanguigno. Numerosi fatti conforterebbero questa concezione se da altri AA. (Priesel e Wagner, Norstedt, Norgaard e Thaysen, Buchke, Harrison, Ratery, Sigwald), e da noi stessi non fosse stata anche osservata una caduta rapida della glicemia senza manifestazioni cliniche e viceversa.

L'esistenza di questi fatti contraddittori, infirmanti l'ipotesi della diretta dipendenza dei fenomeni ipoglicemici dalla iperinsulinemia e dalla ipoglicemia, indussero a ricercare altri fattori che meglio potessero spiegare il meccanismo dei fenomeni ipoglicemici.

Marañon, appoggiandosi alle prime osservazioni di Collip sui conigli trattati con insulina, e a quelle successive di Mazzocco e Morera, Brughs, Benatt, Hosters e Katz, secondo le quali nell'animale normale l'insulina produce una acidosi consecutiva all'ipoglicemia (diminuzione della riserva alcalina, aumento dei joni H nel sangue, acetonemia), e alle osservazioni di Thannhauser e Merger e a quelle di Tallbolt, Shaw e Moriarty, secondo cui la somministrazione di insulina nei bambini ipoalimentati fa aggravare l'acidosi che era stata precedentemente attenuata da piccole dosi di insulina, spiega l'insorgenza delle crisi ipoglicemiche nei diabetici, trattati con insulina, nella

seguente maniera: « il diabetico avanzato finisce per perdere le sue riserve glicogeniche; l'iperinsulinizzazione può allora esaurire lo zucchero del sangue e dei tessuti, per quanto abbondanti essi siano, e l'organismo non potendo disporre di riserva di glicogeno per sostituirlo, sarà preda dell'acidosi ipoglicemica. Il diabetico, in queste condizioni, passerà da uno stato all'altro: dallo stato di acidosi iperglicemica (non potendo approfittare dello zucchero in eccesso) allo stato di acidosi ipoglicemica (per una reale mancanza di zucchero); dall'acidosi diabetica insomma, all'acidosi per inanizione o per insufficienza epatica. Nell'uno e nell'altro caso la condizione fondamentale sarà la medesima, cioè la carenza di glicogeno ».

Questa concezione trova il conforto in un'altra serie di fatti constatati dal Marañon stesso negli Addisoniani. In questi ammalati, normalmente ipoglicemici, l'iniezione di 10 unità di insulina produce una sindrome che è abitualabitualmente considerata come ipoglicemica. Ma in realtà, secondo il Marañon, si tratta di una sindrome acidosica, dato che la maggior parte della sintomatologia non coincide con il massimo dell'ipoglicemia, ma con la fase di ascensione spontanea dello zucchero sanguigno, e che, per contro, essa coincide con una depressione intensa della riserva alcalina, cioè a dire con un'acidosi evidente.

Nell'organismo sprovvisto di ghiandole surrenali, la riserva glicogenica essendo già fortemente diminuita, l'azione dell'insulina vi è più energica ed invece di produrre un'acidosi leggera, come nell'organismo normale, produce un'acidosi intensa. Nell'organismo normale questa acidosi post-insulinica sparisce spontaneamente ed è rimpiazzata anche, secondo Baur e Kunh, da un'alcalosi. Nell'organismo senza ghiandole surrenali, questo compenso non si verifica che con più difficoltà o non arriva a prodursi, donde la comparsa di fenomeni clinici gravi.

Questo modo di vedere, per ciò che riguarda la genesi dei fenomeni ipoglicemici nei diabetici in seguito alla somministrazione di insulina, è condiviso da Chabanier e suoi collaboratori. Questo Autore, attraverso l'esame delle esperienze di Lélu, riguardanti il tenore della riserva alcalina e del cloro globulare e dei tessuti negli animali resi ipoglicemici, e quelle di Baur e Kuhn, Briggs, Koechig, Doisy e Weber, dimostranti l'aumento del tenore in acido lattico del sangue nel periodo convulsivo ipoglicemico, giunge alla conclusione che il meccanismo degli accidenti ipoglicemici è in dipendenza dell'iperconcentrazione sanguigna in acidi chetonici ed acido lattico, conseguenza, a sua volta, dell'abbassamento delle combustioni del glucosio, legato all'ipoglicemia (v. TAB. A).

Sempre da un punto di vista sperimentale, Shozo Mikami ha sperimentato l'azione dell'insulina sui ratti normali e sui ratti resi iperglicemici mediante avvelenamento con ossido di carbonio. Mentre nei primi, a conferma delle prime esperienze di Collip, il CO_2 contenuto nel sangue arterioso mostra un'inclinazione alla riduzione, sebbene non molto rimarchevole, nei secondi, invece, l'insulina, com'è di norma nei diabetici acidosici, è capace di arrestare la riduzione del CO_2 e di aumentarne la capacità di assorbimento nel sangue arterioso.

Altri AA. (Sigwald, Gottschalck, Springborn), hanno constatata la presenza, non eccezionale, nel corso degli accidenti ipoglicemici, di corpi cheto-

Ecco una tabella di Lélu (TAB. A):

			Esami prima dell'iniezione d'insulina		Esami nel massimo d'azione dell'insulina (al momento stesso della crisi quando si produsse)
I. — Conigli che hanno presentato degli accidenti ipoglicemici	Con.	1)	Riserva alcalina . . .	40,40	19,50
			Cl globulare (in NaCl)	3,61	3,70
			Glicemia	1,36	0,36
	Con.	2)	Riserva alcalina . . .	32,8	23,30
			Cl globulare (in NaCl)	3,33	3,75
			Glicemia	0,88	0,30
	Con.	3)	Riserva alcalina . . .	30	28,10
			Cl globulare (in NaCl)	2,59	2,92
			Glicemia	0,93	0,28
II. — Conigli insulinizzati senza crisi	Con.	11)	Riserva alcalina . . .	43,3	41,4
			Cl globulare (in NaCl)	2,77	2,73
			Glicemia	0,97	0,44
	Con.	12)	Riserva alcalina . . .	30,90	—
			Cl globulare (in NaCl)	2,63	2,22
			Glicemia	0,95	0,62

nici nelle orine, e Mainzer cita il caso di un diabetico caduto in coma, nel quale la forte acetonuria, malgrado l'assenza di glucosio nelle orine, indusse nell'errore che si trattasse di un coma iperglicemico, e come tale fu trattato con l'insulina; l'esame del sangue rettificò l'errore, facendo constatare una glicemia di 0,78 ‰.

La caduta della riserva alcalina è riferita in un caso di coma ipoglicemico da La Barre, e l'aumento dell'acido lattico nel sangue è stato anche riscontrato nell'uomo, in corso di ipoglicemia, da Kuhn e Baur e da Lauter e Baumann. Interessante è l'osservazione di Costa, il quale ha potuto constatare in un diabetico reso ipoglicemico da prolungate cure insuliniche, una forte chetonuria che cessò subito con la soppressione del medicamento.

Contro la concezione della dipendenza dei fenomeni ipoglicemici da una iperconcentrazione sanguigna in corpi chetonici ed acido lattico si solleva invece M. Labbé, il quale ha constatato negli individui ipoglicemici una costante assenza di chetonuria ed una riserva alcalina normale o superiore alla norma. Sigwald riferisce due casi di coma ipoglicemico, di cui uno con riserva alcalina di 71, e un altro di 49,5. Wernick, Savino e Sotti hanno addirittura constatato, nella ipoglicemia, un'elevazione del pH. Anche Pesci ritiene insostenibile la concezione di Marañon e Chabanier, non avendo mai constatato la presenza di corpi chetonici nelle orine in due casi di coma insulinico e nei frequenti casi di inconvenienti ipoglicemici osservati.

Di fronte alla contradizione di questi fatti e all'interesse della questione che, se è di scarsa portata pratica, pure si riflette sul meccanismo di azione di una delle sostanze più discusse e più universalmente impiegate, ci è sembrato utile riprendere l'esperimento sull'uomo, allo scopo di mettere in confronto

il comportarsi della riserva alcalina nelle ipoglicemie provocate, sia nell'individuo sano che nel diabetico. Uno studio comparativo nell'uomo, in questo senso, non è stato mai fatto, sebbene qualche elemento frammentario possa ricavarsi dallo spoglio della vastissima letteratura di questi ultimi anni, riguardante sopratutto l'esperimento sull'animale. E di ciò è stato riferito sommariamente in precedenza.

La riserva alcalina è stata determinata sul plasma, con il metodo di V. Slyke e Cullen.

La glicemia è stata determinata col metodo di Myers e Bailly.

Crediamo inutile soffermarci sui particolari della tecnica.

La determinazione del pH, eseguita sul principio, è stata poi abbandonata, non essendosi ottenute variazioni sensibili.

Poichè scopo dello studio era ottenere una glicemia il più possibilmente bassa e nel più breve tempo possibile, per evitare gli inconvenienti del digiuno prolungato che di per sè influisce sulla riserva alcalina, si sono usate dosi forti di insulina e variabili da caso a caso. L'insulina adoperata è stata sempre la Maester-Lucius.

I risultati delle esperienze sono riassunti nelle due seguenti tabelle:

TABELLA I. — *Soggetti normali.*

(1) L. Giulia, a. 17	Unità di insulina iniet.	Glicemia	Riserva alcalina	Acetone	Ac. diacetico	*OSSERVAZIONI*
ore 8,30 a digiuno		0,88	6,33	—	—	Dopo circa un'ora dalla 1ª iniezione comparsa di leggera stanchezza; verso le 11, malessere generale, sudorazione, tremori.
» 8,35	60					
» 10,30	40					
» 11,15		0,50	57,6	+ —	—	
(2) C. Assunta, anni 19						Inizio dei fenomeni ipoglicemici verso le ore 10,30, con stanchezza, tremori, sudorazione. Ore 12, pasto privo di idrati di Ca. Nel pomeriggio forte astenia, sonnolenza e di tratto in tratto tremori.
ore 8,30 a digiuno		1,02	67,2	—	—	
» 8,35	80					
» 10,30	20					
» 11,30		0,56	46,2	+ +	+	
» 17,30		0,62	53,8	+	+	
(3) A. Anita, a. 21						Inizio dei fenomeni ipoglicemici verso le ore 12, con pesantezza al capo, fame molesta. Ore 12,30, pasto privo di idrati di Ca. Nel pomeriggio prostrazione, irrequietezza nervosa, sudorazione, qualche tremore.
ore 8,30 a digiuno		0,98	57,6	—	—	
» 8,35	100					
» 12,30		0,90	57,7			
» 17,30		0,68	51,0			
(4) M. Marzio, a. 21						Inizio dei fenomeni ipoglicemici verso le 10. Ore 12, pasto privo di idrati di Ca. Nel pomeriggio prostrazione, sudorazione, di tratto in tratto tremori.
ore 8,30 a digiuno		1,19	64,2	—	—	
» 8,35	100					
» 10,15	50					
» 11		0,55	51,0	—	—	
» 14,30		0,55	54,5	+	+	
» 17,30		0,71	52,6	+	—	

Segue Tabella I

	Unità di insulina iniet.	Glicemia	Riserva alcalina	Acetone	Ac. diacetico	OSSERVAZIONI
(5) L. M. Assunta, anni 16						Inizio dei fenomeni ipoglicemici verso le 11, con stanchezza, sudorazione, tremori. Ore 12, pasto privo di idrati di Ca. Nel pomeriggio prostrazione profonda, tremori, sudorazione profusa, sonnolenza. Alle ore 17,35 si pratica iniezione endovenosa di 300 cc. di soluzione di bicarbonato di sodio al 10 %. Scompaiono i tremori, la sudorazione e il polso diviene più regolare; persistono e si aggravano la stanchezza e la sonnolenza.
ore 8,30 a digiuno		1,21	53,6	—	—	
» 8,35	100					
» 10,30	50					
» 12		0,72	41,0	—	—	
» 14,30		0,69	42,0	+ +	+	
» 17,30		0,53	39,1	+ +	+ +	
(6) I. Giovanni, anni 17						Alle ore 11 inizio di malessere generale, cefalea, stanchezza profonda, sudorazione, tremori, rossore del volto. Ore 11,30, sonnolenza, polso celere, frequente.
ore 10 a digiuno		1,'1	63,3	—	—	
» 10,5						
» 11,30	60	0,55	39,0	+ +	+	
(7) I. Giovanni						I fenomeni ipoglicemici s'iniziano verso le 12, dopo la 2ª iniezione di insulina e sono molto più lievi dei precedenti.
ore 10,30 a digiuno		1,11	56,7	—	—	
» 10,35	60					
» 11,45	40					
» 12,30		0,50	53,8	—	—	
» 14,30		0,47	48,5	+	—	
(8) P. Elvira, a. 16						Inizio dei fenomeni ipoglicemici verso le 10,30, con stanchezza, tremori, sudorazione. Accentuandosi la sonnolenza e il rilasciamento muscolare, si pratica alle ore 12,30 una iniezione endovenosa di 300 cc. di soluzione al 10 % di bicarbonato sodico. Scompaiono i tremori, si attenua la sudorazione, il polso ritorna normale, ma gli altri fenomeni persistono anzi si aggravano leggermente nel pomeriggio.
ore 8,30 a digiuno		1,12	58,4	—	—	
» 8,35	60					
» 10	60					
» 12		0,58	47,7	+	—	
» 15		0,56	69,0	—	—	
» 17,30		0,51	59,4	—	—	

TABELLA II. — *Soggetti diabetici.*

	Unità di insulina iniet.	Glicemia	Riserva alcalina Ac.	Acetone	diacetico	OSSERVAZIONI
(1) C. Monalda, anni 19						Paziente aglicosurica. Comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici verso le 11,15, con malessere epigastrico, polso frequente, leggera sudorazione.
ore 8,30 a digiuno		2,16	52,8	—	—	
» 8,35	100					
» 11	50					
» 11,30		0,62	48,1	—	—	
(2) M. Elvira, a. 54						P. aglicosurica. Comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici verso le 11, costituiti quasi esclusivamente da sudorazione profusa e leggera prostrazione.
ore 8,30 a digiuno		2,23	44,3	+ +	—	
» 8,35	60					
» 9,40	40					
» 11,30		0,98	48,1	—	—	
(3) F. Elena, a. 64						P. aglicosurica, già trattata con insulina. Comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici verso le 10,30, con sudorazione profusa, stanchezza, polso frequente, tremori.
ore 8,30 a digiuno		1,02	62,4	—	—	
» 8,35	80					
» 10	20					
» 11,30		0,30	33,8	+	+	
(4) D. Augusto, anni 26						P. glicosurico, già trattato con insulina. Comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici verso le ore 11, costituiti da leggera cefalea e da oppressione epigastrica, che si dileguano subito. Ore 13, pasto privo di idrati di Ca. Ore 16, cefalea e tremori che si dileguano subito. Ore 17, stanchezza e qualche tremore.
ore 8,30 a digiuno		3,33	61,4	—	—	
» 8,35	100					
» 10,30	100					
» 12,30		1,60	71,0	—	—	
» 14,30		1,00	64,2	—	—	
» 17,30		0,58	55,7	—	—	
(5) D. Augusto						P. glicosurico. Dopo la 2ª iniezione di insulina comparsa di leggera cefalea, di oppressione epigastrica e di tremori, fenomeni che si ripetono di tratto in nel pomeriggio. Ore 12,30, pasto privo di idrati di Ca.
ore 8,30 a digiuno		2,50	46,2	+ +	+ +	
» 8,35	100					
» 10	40			+ + +	+ + +	
» 12	60					
» 12,30		1,11	62,4	+ +	—	
» 17,30		1,16	51,9	+	—	
(6) G. Augusta, anni 58						P. glicosurica. Comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici verso le 12,30, con sudorazione, leggera stanchezza, oppressione epigastrica, tremori fugaci, polso frequente. Ore 12,30, pasto privo di idrati di Ca.
ore 8,30 a digiuno		2,46	44,3	+ +	+	
» 8,35	100					
» 10	50					
» 11,30		1,21	5,19	+ +	+ +	
» 14,30		0,69	49,0	+	+ +	
» 17		0,55	46 2	+	—	

Segue Tabella II

	Unità di insulina iniet.	Glicemia	Riserva alcalina	Acetone	Ac. diaceti o	*OSSERVAZIONI*
						I fenomeni ipoglicemici si ripetono nel pomeriggio. Verso le 14,30 compare sonnolenza, rilasciamento muscolare, cefalea. Alle 17 si pratica iniezione endovenosa di 300 cc. di bicarbonato di sodio al 10 %. Diminuiscono i tremori, la sudorazione e la frequenza del polso; si aggrava però la sonnolenza e il malessere generale.
(7) D. C. Egidio, a. 16						P. glicosurico. Ore 12, stanchezza, sonnolenza, tremori, sudorazione, polso frequente.
ore 9,30 a digiuno		1,87	50,0	+	—	
» 9,35	100					
» 10,30	40					
» 12,40		0,43	58,6	—	—	
(8) D. C. Egidio						P. glicosurico: prima della somministrazione di insulina, che gli era stata sospesa per 24 ore, presenta forte abbattimento, cefalea, angoscia epigastrica, tendenza al vomito. Dopo l'insulina miglioramento dello stato generale e scomparsa dei sintomi acidosici.
ore 9,30 a digiuno		3,84	31,9	+++	+++	
» 9,35	100					
» 11	100					
» 12,30		0,88	36,6	++	++	
(9) D. C. Egidio						P. glicosurico. Fino alle 14,30 nessun disturbo. Alle 15, tremori, scosse epilettiformi, sudorazione profusa, polso frequente. Alle 15,30, coma.
ore 8,30 a digiuno		4,31	42,9	++	++	
» 8,35	100					
» 10,30	100					
» 11,30		1,16	48,7	++	+++	
» 14,30		0,44	44,9	+	+	
» 15,30		0,39	42,9	+	+	
(10) D. C. Egidio						P. glicosurico. Fino alle 16,30 solo qualche tremore fugace e leggera sudorazione. Alle 17, tremori, sudorazione profusa, scosse epilettiformi, polso frequente, cefalea. Alle 17,30, coma; si pratica iniezione endovenosa di 400 cc. di soluzione di bicarbonato di sodio al 10 %; cessano le contratture, diminuisce la sudorazione, il polso diminuisce di frequenza, ma il coma diviene più profondo e non cede che all'iniezione endovenosa di glucosio.
ore 8 a digiuno		4,16	44,9	+	—	
» 8,5	100					
» 10				++	—	
» 11	100			+++	++	
» 12		1,80	48,7	++	—	
» 13				+	+++	
» 14		1,02	49,7	—	++	
» 15				+	+	
» 16	100			+	+	
» 17,30		0,42	43,9	+	—	

ESAME DELLE ESPERIENZE.

Soggetti normali. — Gli effetti dell'insulina sulla glicemia sono stati oltremodo variabili da soggetto a soggetto, sia per intensità che per durata. Malgrado le forti dosi adoperate si è raramente riusciti a produrre accidenti ipoglicemici molto gravi. Il più basso titolo glicemico raggiunto è stato di 0,47‰ (I. Giovanni), e l'abbassamento della glicemia non si è dimostrato affatto proporzionale alla dose di insulina iniettata. Il tasso glicemico di 0,55 ‰ che si è ottenuto in un caso [I. Giovanni (6)], dopo un'ora e mezzo dall'iniezione, con sole 60 unità di insulina, è stato raggiunto o di poco sorpassato nello stesso soggetto e in altri soggetti solo dopo 2-3 ore ed anche dopo 9 ore, come in M. Assunta, malgrado che in totale fossero state somministrate dosi doppie e talvolta quasi triple di insulina.

È del resto un fatto risaputo che le dosi di insulina necessarie per provocare nei diabetici una caduta costante della glicemia, sono estremamente variabili; e nessuno si stupisce vedendo dei malati avere degli accidenti ipoglicemici gravi con quantità minime di insulina, ed altri sopportarne invece delle dosi considerevoli. Ma se per certi diabetici può invocarsi, secondo l'espressione di Escudero, una glicemia essenzialmente labile e quindi più sensibile all'azione dell'insulina, identica spiegazione non può applicarsi all'individuo normale. Può darsi che in questi ultimi la minore resistenza all'insulina sia in rapporto ad una certa ipofunzione delle capsule surrenali. Marañon, nel 1925, ricercò la tolleranza all'insulina in due Addisoniani; in un caso si ebbe la morte in seguito alla somministrazione di sole 5 unità di insulina; nell'altro la somministrazione di 10 unità provocò la caduta della glicemia a 0,44 ‰, con sintomi ipoglicemici gravi. Uguale sensibilità all'insulina, con notevole aumento della caduta del tasso glicemico, è stata riscontrata da Sendrail nelle sindromi surrenaliche. Sperimentalmente l'ablazione delle surrenali, o la sezione dello splancnico sinistro, conferiscono all'animale una maggiore sensibilità all'insulina (Bierry e Malloizel, Porges, Lewis, Haussay, Hallion e Gayet, ecc.).

La mancanza di ogni parallelismo tra la dose di insulina iniettata e la caduta della glicemia, si osserva anche nei riguardi della comparsa o della gravità dei fenomeni clinici in rapporto al grado della glicemia. Ciò risulta particolarmente evidente in I. Giovanni, in cui la somministrazione di 60 unità di insulina provocò la prima volta, dopo un'ora e mezza dall'iniezione, una caduta della glicemia a 0,55 ‰, con fenomeni ipoglicemici gravi; mentre una seconda volta la somministrazione di 100 unità di insulina portò la glicemia, dopo tre ore e mezza a 0,47‰, ma non diede luogo che a fenomeni ipoglicemici lievissimi.

Questa dissociazione tra il tasso dell'ipoglicemia e i fenomeni clinici è frequentemente registrato in letteratura e sono numerosi gli esempi di ipoglicemie bassissime senza fenomeni ipoglicemici e viceversa, sindromi glicopeniche con glicemie alte.

Basti ricordare il caso di Wagner, di aglicemia completa con assenza di ogni molestia ipoglicemica, e il caso di Lankhout, di stato semicomatoso con sudori e debolezza muscolare, che scomparve solo quando la glicemia da 2,16 ‰ fu portata e mantenuta, mediante forti dosi di insulina, al disotto di 0,56 ‰.

La spiegazione di questi fatti non è stata ancora data perchè essa si riallaccia strettamente al meccanismo di produzione dei fenomeni ipoglicemici; e l'ipotesi che nel determinismo degli accidenti glicopenici abbia più valore la rapidità della caduta del tasso glicemico che l'abbassamento assoluto della glicemia, è contraddetta dal fatto, come già abbiamo detto, che la caduta della glicemia può non essere seguita da manifestazioni cliniche.

Nel paziente già citato (I. Giovanni), i fenomeni ipoglicemici più gravi furono bensì osservati nel primo esperimento, quando più rapida fu la caduta della glicemia (un'ora e mezzo); ma rimane ugualmente da spiegarsi, perchè nel secondo esperimento una caduta della glicemia ugualmente rapida (due ore), sebbene relativamente ritardata, non abbia dato luogo che a fenomeni clinici scarsissimi. Negli altri pazienti, del resto, il comparire dei fenomeni ipoglicemici e la loro intensità non si può dire che siano stati in rapporto alla rapidità della caduta della glicemia. Veggasi, per esempio, L. M. Assunta, i cui fenomeni ipoglicemici già manifesti dopo la terza ora, con una glicemia di 0,72 ‰, si accrebbero nel pomeriggio fino a raggiungere la loro maggiore intensità dopo 9 ore dalla prima iniezione di insulina con una glicemia di 0,53 ‰, rispetto a quella iniziale di 1,21 ‰. Crediamo quindi che l'interpretazione di questi fatti debba trovarsi altrove.

Vediamo intanto il comportamento della riserva alcalina.

Da uno sguardo alla 1ª tabella può rilevarsi come in tutti i pazienti esaminati la riserva alcalina (R. A.) abbia subito, dopo la somministrazione di insulina, un abbassamento più o meno considerevole.

In I. Giovanni la R. A. passò una prima volta, dopo somministrazione di 60 unità di insulina, da 63,3 a 39 ed i fenomeni ipoglicemici, con un tasso di glicemia di 0,55 ‰, si rivelarono piuttosto gravi. Una seconda volta, con una dose di insulina superiore, la R. A. passò da 56,7 a 53,8 e 48,5 ed i fenomeni ipoglicemici furono molto più lievi e più tardivi, malgrado che il tasso glicemico raggiunto fosse stato inferiore al precedente. Identica constatazione abbiamo potuto fare in altri pazienti, nei quali l'entità dei fenomeni ipoglicemici piuttosto che in rapporto alla dose di insulina iniettata ed al grado e alla rapidità della caduta della glicemia, si è dimostrata in certo modo proporzionale alla diminuzione della R. A.

Questo speciale comportamento delle R. A., nei nostri pazienti ipoglicemici, deporrebbe in favore della concezione di Marañon e Chabanier, secondo la quale il meccanismo degli accidenti ipoglicemici è da riportarsi all'acidosi, se non vi si opponesse il fatto che la generosa somministrazione di bicarbonato di sodio, pur correggendo l'acidosi, non ha arrestato l'evoluzione dei fenomeni ipoglicemici.

Per verificare infatti se l'acidosi constatata nei nostri pazienti poteva ritenersi la causa degli accidenti ipoglicemici, avevamo un mezzo semplice a nostra disposizione: risollevare cioè il tasso della R. A. mediante iniezioni endovenose di bicarbonato di sodio. In due pazienti (L. M. Assunta e P. Elvira) abbiamo perciò praticato, nel momento in cui i fenomeni ipoglicemici erano più manifesti ed imponenti, una iniezione endovenosa di 300 cc. di soluzione di bicarbonato di sodio al 10 %, così come un tempo si usava per rimediare alla minaccia del coma diabetico. Abbiamo così notato, durante e dopo l'iniezione, l'attenuarsi dei tremori e dell'ipereccitabilità nervosa, una mi-

nore tendenza al sudore ed una diminuzione della frequenza del polso; si accentuarono, invece, il malessere, l'abbattimento, la profonda stanchezza e la sonnolenza che non scomparvero che dopo la somministrazione di bevande zuccherate.

Le orine esaminate subito dopo l'iniezione di bicarbonato mostrarono forte reazione alcalina.

In P. Elvira, la R. A. esaminata due ore e mezza e cinque ore dopo l'iniezione di bicarbonato, risultò la prima volta molto superiore a quella normale di partenza, e la seconda volta ad un livello quasi uguale, mentre la glicemia rimase bassa e invariati persisterono la grande stanchezza e la sonnolenza.

Ritorneremo in seguito su questi risultati.

Soggetti diabetici: abbiamo preso in esame diabetici lievi e diabetici gravi acidosici e non acidosici (per trattamento precedente con insulina). Le stesse considerazioni svolte per i soggetti normali, per ciò che riguarda il non costante parallelismo tra dose di insulina iniettata e caduta della glicemia e tra quest'ultima e l'entità dei fenomeni ipoglicemici, valgono per questi soggetti.

Perciò non vi ritorneremo, dato anche che sono fatti oramai noti a tutti gli sperimentatori. Diremo solo che i fenomeni ipoglicemici sono stati tanto più importanti e più rapidi a determinarsi quanto più grave era la forma di diabete.

Abbiamo anche osservato che, a dosi uguali di insulina, il diabetico, rispetto all'individuo normale, va più facilmente incontro ad accidenti ipoglicemici gravi; ciò si deve al fatto che il tasso glicemico nel diabetico si abbassa, sotto l'azione dell'insulina, più rapidamente che nell'uomo normale.

Dosi di 100-150 unità di insulina sono state infatti sopportate dai nostri pazienti normali senza reazioni ipoglicemiche allarmanti o tutt'al più con svolgimento graduale dei fenomeni; mentre dosi uguali di insulina, o di poco superiori, hanno quasi sempre provocato nei diabetici, specie in quelli con glicemia molto elevata (v. D. C. Egidio), accidenti di seria importanza e, quel che più conta, accidenti che da lievi assumevano improvvisamente una evoluzione minacciosa.

Questo particolare comportamento si deve, secondo l'opinione generalmente ammessa, all'esaurimento rapido nei diabetici, oltre una data soglia glicemica limite, variabile da diabetico a diabetico, delle riserve di idrati di carbonio (riserve tamponi); riserve che sono tanto più modeste quanto più grave è l'alterazione del metabolismo idrocarbonato.

Per ciò che riguarda la R. A., essa si comporta differentemente secondo che si tratti di diabetici gravi acidosici o di diabetici leggeri. In questi ultimi la R .A. si è comportata esattamente come nei soggetti normali (v. C. Monalda e F. Elena); vale a dire essa ha subito, col cadere della glicemia al disotto di un certo limite, un abbassamento più o meno cospicuo rispetto al valore iniziale.

Al contrario, nei diabetici gravi, la R. A. si è elevata contemporaneamente al cadere della glicemia, fino ad un certo punto, raggiungendo, in qualche caso, anche un valore superiore al volume massimo normale (in D. Augusto (4) la R. A. è passata da 61,4 a 71,0, col cadere della glicemia da

3,33 ‰ a 1,60 ‰) per ridiscendere poi, fino a raggiungere i valori di partenza o sorpassarli di poco.

Come può constatarsi dando uno sguardo alla II tabella, l'apparire dei primi fenomeni ipoglicemici, in questi pazienti, ha coinciso con la fase di ascesa della R. A. C'è da domandarsi tuttavia, se la leggera cefalea e l'oppressione epigastrica, unici disturbi lamentati dai pazienti in questa fase, erano da interpretarsi come fenomeni di natura ipoglicemica. Dobbiamo ritenerlo, poichè ad altra causa non possiamo attribuirli e poi perchè essi segnarono l'inizio, negli stessi pazienti, di fenomeni più gravi — come i tremori, i sudori profusi, la sonnolenza, ecc. — sulla cui natura ipoglicemica non è possibile avanzare dei dubbi.

Con la fase di discesa della R. A. ha coinciso invece la comparsa dei fenomeni ipoglicemici più gravi. Tuttavia, anche nei due casi (v. D. C. Egidio, 9-10) terminati nel coma, l'abbassamento della R. A. non ha oltrepassato i valori di partenza o li ha oltrepassati soltanto di poco.

In complesso nei diabetici gravi la R. A. non ha subito, per effetto della caduta del tasso glicemico, un abbassamento notevole rispetto ai valori di partenza, quale invece si è verificato nei soggetti normali e nei diabetici lievi.

Questo fatto non è di facile spiegazione. Può darsi che nel diabetico grave il meccanismo di compenso dell'acidosi mediante le sostanze tamponi (riserva alcalina) sia meno rapido che nei soggetti normali e nel diabetico leggero, e che, perciò, in esso la R. A. non diminuisca in proporzione all'aumento dell'acidità jonica.

Nei due casi di coma ipoglicemico (D. C. Egidio) le orine, prelevate con cateterismo nel momento dei fenomeni più gravi, mostrarono appena tracce di corpi chetonici, sebbene ne contenessero in grande abbondanza nelle prime due ore dopo l'inizio dell'esperimento. Questa diminuzione dei corpi chetonici nelle orine, nel momento del coma ipoglicemico, malgrado la discesa della R. A., è paragonabile a quello che si osserva nel coma iperglicemico, in cui l'eliminazione dei corpi chetonici diminuisce nel periodo del coma che evolve verso la morte, sia per il rallentamento della diuresi, sia perchè l'organismo trattiene nelle sue cellule delle forti quantità di acido β-ossibutirrico (Hugounenq).

Ciò spiega il perchè di fronte ad un'azione meno rapida e brutale dell'insulina si possa avere nei diabetici acidosici, non arrivati fino al coma ipoglicemico, come nel caso di Costa ed altri consimili riportati in letteratura, un'eliminazione maggiore e più continua dei corpi chetonici, che non depone affatto per una più intensa intossicazione acida, essendo invece in relazione all'effetto favorevole che ha l'insulina sull'eliminazione dei corpi chetonici.

Come nei soggetti normali, anche in due diabetici, uno in coma e l'altro in preda ad accidenti ipoglicemici gravi, abbiamo praticato una iniezione endovenosa di 300-400 cc. di soluzione di bicarbonato di sodio al 10 %. In entrambi i casi abbiamo osservato la diminuzione dei tremori, della sudorazione e della frequenza del polso; ma il malessere profondo, la sonnolenza, il coma si aggravarono e non cedettero che alla somministrazione di glucosio per via endovenosa.

***

Abbiamo veduto che nell'uomo normale, in conformità delle esperienze di Collip e successivi sperimentatori eseguite sugli animali, l'ipoglicemia insulinica si accompagna ad uno stato di acidosi sveiata, oltre che dalla presenza di corpi chetonici nelle orine, dal costante abbassamento della R. A. Uguale constatazione abbiamo potuto fare nei diabetici leggeri. Nei diabetici gravi, acidosici, la R. A. ha subito invece in primo tempo un'ascesa e in secondo tempo, con l'apparire dei fenomeni ipoglicemici gravi, una discesa, che però non è andata oltre od ha superato di poco i valori precedenti alla somministrazione di insulina.

Possiamo dunque concludere che l'acidosi è un fenomeno di osservazione costante nelle ipoglicemie post-insuliniche, ma che questa acidosi, se è facilmente rivelabile nell'uomo normale e nel diabetico leggero per l'abbassamento rapido ed uniforme della R. A., non è di altrettanto facile constatazione nel diabetico acidosico, per il fatto che in questo la discesa della R. A. è mascherata in primo tempo dall'elevamento critico di questa (corrispondente ad un optimum di insulinemia e di concentrazione di zucchero nel sangue), immediatamente successivo alla somministrazione di insulina, ed in secondo tempo (corrispondente ad un eccesso di insulinemia ed a un difetto di concentrazione di zucchero nel sangue), da un'acidosi che per esser pressochè uguale a quella precedente alla somministrazione di insulina, dà l'impressione di non aver subito nessun spostamento rispetto ai valori di partenza.

Ne viene perciò che chi osservi le cifre relative alla R. A. nei diabetici acidosici in fase, per così dire, iperglicemica ed in fase ipoglicemica (se di questa se ne osservi separatamente la fase corrispondente all'optimum di insulinemia e quella corrispondente all'eccesso di insulinemia), giudichi che la R. A., in questi soggetti, non subisca nessun abbassamento o addirittura si innalzi in conseguenza della depressione glicemica post-insulinica.

A questo noi crediamo si debbano attribuire le non univoche constatazioni fatte dagli AA. nei riguardi del comportamento della R. A. nel corso dell'ipoglicemia insulinica nell'individuo diabetico.

I termini di « optimum di insulinemia » e di « optimum di concentrazione di zucchero » nel sangue, da noi adoperati, hanno bisogno tuttavia di una spiegazione. Essi si adeguano al concetto che ci siamo fatti del meccanismo dell'acidosi ipoglicemica, condividendo in questo « grosso modo », la concezione di Chabanier. Cioè noi pensiamo che il tasso della concentrazione dello zucchero nel sangue, allo stesso titolo che il tasso dell'insulinemia, è il fattore che regola l'utilizzazione degli idrati di carbonio, sia nell'individuo normale che nel diabetico.

Nell'individuo normale l'optimum di concentrazione degli idrati di carbonio, si ha ad un tasso glicemico che si aggira intorno all'1 % e che si può quindi ritenere come l'optimum di concentrazione dello zucchero del sangue per la completa utilizzazione degli idrati di carbonio nell'individuo normale. Se, rimanendo invariata l'introduzione degli idrati di carbonio, aumenta l'apporto di insulina — che è quanto dire l'insulinemia — il tasso glicemico si sposterà verso valori più bassi e l'utilizzazione degli idrati di carbonio diminuirà in proporzione.

Se diminuisce invece l'insulinemia, come nel diabete, rimanendo invariato l'apporto degli idrati di carbonio, l'utilizzazione di questi ultimi diminuirà parimenti in proporzione.

Nel caso inverso, cioè di diminuzione o di aumento dell'apporto degli idrati di carbonio, rimanendo invariata l'insulinemia, si avrà ugualmente una difettosa utilizzazione degli idrati di carbonio, con ipo- od iperglicemia.

Queste condizioni, possibili a verificarsi in patologia e fisio-patologia sperimentale, sono teoricamente impossibili ad avverarsi nell'individuo normale, perchè ad un determinato aumento o diminuzione della concentrazione dello zucchero del sangue, segue immediatamente, per un meccanismo regolatore riflesso che qui non è il caso di considerare, un uguale aumento o diminuzione dell'insulinemia, per cui ad ogni istante viene a determinarsi un equilibrio tra glicemia ed insulinemia, donde il risultato di un tasso glicemico costante.

Nel diabetico, specie se grave, non esistendo più equilibrio tra apporto di idrati di carbonio e secrezione di insulina, si ha un continuo salire del tasso glicemico. Ma esiste un punto anche per il diabetico in cui il tasso glicemico si equilibria con l'insulinemia esistente; altrimenti si dovrebbe, in linea teorica, assistere alla continua ascesa dello zucchero sanguigno. Questo punto rappresenta, per il diabetico, l'optimum di concentrazione dello zucchero del sangue necessario alla secrezione massima raggiungibile di insulina e alla migliore utilizzazione (per quanto incompleta si voglia) degli idrati di carbonio; se si tenta infatti di abbassare nel diabetico il tasso glicemico mediante soppressione o diminuzione dell'apporto degli idrati di carbonio, senza contemporanea somministrazione di insulina, si assiste ad un'ulteriore diminuzione delle combustioni del glucosio e alla comparsa o all'aumento della chetoacidosi. S'intende che queste condizioni si realizzino tanto più facilmente quanto più grave è la forma del diabete.

Se si abbassa invece nel diabetico il tasso glicemico mediante somministrazione di insulina (che equivale ad aumento dell'insulinemia), si riporterà il diabetico nelle stesse condizioni dell'individuo normale, a patto che un'introduzione adeguata di idrati di carbonio assicuri artificialmente il nuovo equilibrio tra la concentrazione dello zucchero nel sangue e l'insulinemia; altrimenti « l'optimum di glicemia » raggiunto rispetto al nuovo tasso di insulinemia sarà presto sorpassato, e il diabetico, per il diminuire delle combustioni del glucosio, andrà incontro (come l'individuo normale sottoposto ad iniezioni di insulina, senza nuovo apporto di idrati di carbonio) alla acidosi ipoglicemica.

Riferendoci ora alle nostre premesse ed allo scopo del nostro lavoro, dobbiamo domandarci se gli accidenti e il coma ipoglicemico, nell'uomo normale e nel diabetico, siano la conseguenza di questa acidosi secondo l'ipotesi, già più volte enunciata, di Marañon e Chabanier. Numerosi fatti vi si oppongono.

Primo, che la diminuzione della saturazione di CO_2 del plasma è stata, in alcuni soggetti normali (v. T. I.: L. Giulia, A. Anita, M. Marzio), di grado troppo lieve per causare gli accidenti ipoglicemici (1). Secondo, che la com-

(1) Nel plasma la R. A. normale è compresa fra 51-70 cc. di CO_2 per 100 di plasma; nei bambini, fra 44 e 63 .

parsa dei fenomeni ipoglicemici, nei diabetici gravi, non ha coinciso con l'abbassamento della R. A. ma con l'elevarsi di questa, talvolta anche al disopra del valore massimo normale (v. D. Augusto, (4)). Terzo, che nei diabetici acidosici, in coma ipoglicemico, la R. A. non si è abbassata oltre i valori precedenti alla somministrazione sperimentale di insulina. Infatti, nei due casi di coma ipoglicemio (v. D. C. Egidio (9-10), la R. A., che all'inizio degli esperimenti era di 42,9 e 44,9, ad un tasso glicemico di 4,31 ‰ e 4,16 ‰, risultò, durante il coma, di 42,9 e 43,9 rispettivamente, ad un tasso glicemio di 0,39 ‰ e 0,42 ‰. E' possibile allora pensare che l'acidosi, in questi casi, abbia determinato il coma ipoglicemico quando, in regime iperglicemico essa non determinava nessun disturbo? In questa scissione dei fenomeni, *acidosi da una parte, in regime iperglicemico, senza disturbi di sorta e acidosi dall'altra, di uguale intensità, in regime ipoglicemico, con coma,* noi crediamo di vedere la dimostrazione più evidente che il coma ipoglicemico non può ritenersi conseguenza dell'iperconcentrazione sanguigna di acidi chetonici ed acido lattico.

Evidentemente, se la concezione di Marañon e Chabanier non è valida a spiegare il coma ipoglicemico nei diabetici, essa non è parimenti applicabile all'interpretazione degli accidenti ipoglicemici gravi nell'individuo normale. È impossibile infatti concepire due fenomeni uguali che sopportino differente spiegazione, e, d'altra parte, noi abbiamo esposto i risultati ottenuti dalla somministrazione per via endovenosa di alcalini che non parlano assolutamente in favore della genesi acidosica degli accidenti ipoglicemici.

Tuttavia l'azione favorevole che il bicarbonato di sodio ad alte dosi ha esplicato su alcuni fenomeni, come la sudorazione, i tremori, la frequenza del polso, potrebbe farci ammettere che l'acidosi, se pur non entri nella determinazione degli accidenti ipoglicemici gravi, contribuisca, in qualche modo, allo sviluppo degli accidenti ipoglicemici leggeri. Nulla si apporrebbe infatti all'ipotesi che l'acidosi esplichi una certa azione irritativa sulle cellule nervose prima che queste, secondo l'ipotesi di v. Noorden, vengano completamente inibite nelle loro funzioni dall'arresto della glicogenolisi. Ma il fatto che nei diabetici acidosici la comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici si ebbe già nella fase di ascesa della R. A. e che l'acidosi da digiuno, alla quale può essere assimilata l'acidosi lieve iperinsulinica, decorre senza manifestazioni cliniche che somiglino a quelle ipoglicemiche, ci fa escludere questa possibilità.

Dobbiamo allora ammettere come possibilità più razionale, sebbene ce ne manchi il controllo, che il miglioramento dei fenomeni ipoglicemici leggeri sia stato determinato dal rialzo transitorio della glicemia provocato dall'iniezione endovenosa di acqua e di bicarbonato di sodio. Marx ha constatato, infatti, che la somministrazione di acqua, sia nei sani che nei diabetici, aumenta la glicemia parallelamente alla diluizione del sangue. Secondo esperienze dello stesso A. la introduzione di acqua e di sale provoca un aumento dell'idremia maggiore di quel che si ottenga per la introduzione di acqua sola; lo stesso avviene (Villa e Pellegrini) per aggiunte dell'acqua di altri sali, come il cloruro di ammonio e il bicarbonato di sodio.

È quindi possibile che nei nostri pazienti la maggiore diluizione del san-

gue, determinata dall'introduzione di acqua e bicarbonato di sodio, abbia rialzato, transitoriamente, il tasso della glicemia e migliorato, in conseguenza, i fenomeni ipoglicemici leggeri.

Conclusioni.

Dal quel che precede si ricavano, in conclusione, i seguenti ordini di fatti:

1) che nell'uomo normale e nel diabete lieve non acidosico, la depressione glicemica post-insulinca si accompagna costantemente a discesa della R. A.; che questa discesa della R. A. coincide con la comparsa dei fenomeni ipoglicemici ed è in certo modo proporzionale al loro aggravarsi.

2) che nel diabete grave acidosico, si ha in primo tempo aumento delle R. A. e in secondo tempo, allorchè il tasso glicemico scende al disotto di un certo limite, variabile da diabetico a diabetico, discesa della R. A.; che, contrariamente a quel che si verifica nell'individuo normale e nel diabete lieve, la comparsa dei primi fenomeni ipoglicemici non coincide con l'abbassarsi della R. A. ma con l'elevarsi di questa, e che solo con l'apparire dei fenomeni ipoglicemici più gravi la R. A. ritorna ad abbassarsi, però non oltre i valori precedenti alla somministrazione di insulina.

3) che la iniezione endovenosa di bicarbonato di sodio ad alte dosi, praticata nei soggetti normali e nei diabetici, nel momento delle manifestazioni ipoglicemiche, esplica azione favorevole sugli accidenti ipoglicemici leggeri, come la sudorazione, i tremori, l'irrequitezza nervosa, la frequenza del polso, ecc., ma non li arresta nella loro evoluzione verso le manifestazioni più gravi, nè migliora, una volta in atto, gli accidenti ipoglicemici gravi, come la spossatezza, la sonnolenza, le scosse convulsive, il coma, ecc.

Questi fatti, se ci confermano da un lato che la depressione glicemica post-insulinica si accompagna realmente ad uno stato di acidosi, ci inducono dall'altro a ritenere che l'iperconcentrazione sanguigna di acidi chetonici ed acido lattico non può spiegare, secondo l'ipotesi di Marañon e Chabanier, il meccanismo degli accidenti ipoglicemici.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportarsi della riserva alcalina nel corso delle ipoglicemie provocate mediante iniezioni di insulina, sia nei soggetti normali che nei diabetici.

Ha potuto così constatare che la R. A. si abbassa nei soggetti normali e nei diabetici leggeri con il comparire dei fenomeni ipoglicemici, mentre nei diabetici acidosici essa s'innalza in primo tempo, malgrado il comparire dei fenomeni ipoglicemici leggeri, e si abbassa in secondo tempo, però non oltre, in generale, i valori di partenza, solo con l'apparire dei fenomeni ipoglicemici gravi.

La somministrazione, per via endovenosa, di bicarbonato di sodio ad alte dosi, praticata nel momento delle manifestazioni ipoglicemiche, se ha esplicato azione favorevole sui fenomeni ipoglicemici leggeri, non ha modificato l'evoluzione di questi verso i fenomeni più gravi, nè ha migliorato, una volta in atto, gli accidenti ipoglicemici gravi.

L'A. ne conclude che il meccanismo degli accidenti ipoglicemici provocati dalla somministrazione di insulina, non può ritenersi in relazione all'iperconcentrazione sanguigna in acidi chetonici ed acido lattico, secondo l'ipotesi emessa da alcuni Autori.

BIBLIOGRAFIA.

Aubertin. *L'insulina.* Doin e C.ie, Paris.

Banting, Best, Collip, Mac Leod e Noble. *L'effetto dell'insulina sul coniglio normale.* Amer. J. Phys., 62, 162, 1922.

Baur e Kuhn. Berlin. klin. Woch., 1924, p. 2248.

Best, Banting e Mac Leod. *Metabolismo degli idrati di carbonio e insulina.* Longmann-Green, Londra.

Bierry e Malloizel. *Ipoglicemia dopo decapsulazione. Effetti dell'iniezione di adrenalina negli animali decapsulati.* C. R. de la Soc. de Biol., 25 giugno 1908, p. 233.

Bornstein A. e Holm K. *Un caso di intossicazione per insulina nell'individuo normale* Deut. Mediz. Wschr., 1924, p. 503.

Brems e Holten. *Elevazione della pressione sanguigna e sintomi ipoglicemici consecutivi all'iniezione di insulina.* Acta Med. Scan., 30 dicembre 1929, T. LXXII, n. 5-6.

Brughes, Benatt, Horster e Katz. Biochem. Zeitsch., 1924, p. 197.

Buschke F. *La curva quotidiana della glicemia dei diabetici iperinsulinizzati e suo rapporto con la costituzione.* Klin. Wschr., maggio 1929, n. 1, p. 964.

Cannons W. B., Mc Iver M. A. e Bliss I. W. Amer. Journ. Physiol., 69, 46, 1924.

Chabanier H., Lebert M. e Lobo-Onell C. *Fisiopatologia e trattamento del diabete mellito.* Masson, Paris, 1929

Collip. Journ. of Biol. Chem., 1923, p. 38.

Costa. *Chetonemia da insulina.* Minerva Medica, 1933, n. 8.

Doysy e Weber. *Cambiamento della composizione del sangue dovuto alla iniezione di insulina.* Journ. Biol. Chem., 1924, p. 721

Escudero P. *Trattato del diabete.* Buenos-Aires, « El Ateneo », 1933.

Gottschalk. *Sulla chetonuria non diabetica.* Deut. Arch. f. klin. Med., 1928, 161, p. 84.

Gottschalk e Springborn. *Coma ipoglicemico con acetonuria.* Klin. Wschr., 3 settembre 1929, n. 36.

Hallion e Gayet. *L'aumento della sensibilità all'insulina dopo l'ablazione delle capsule surrenali.* Soc. de Biol., 28 marzo 1925.

Harrison. *Ipoglicemia insulinica nell'infanzia.* Brit. Med. J., 10 giugno 1926, p. 57.

Hattori Jajiro (Tokio). *Un complesso sintomatico in seguito alla somministrazione di insulina nel diabetico.* Münch. Med. Wschr., 27 settembre 1929, 39.

Houssay, Lewis e Molinelli. *Importanza della secrezione adrenalinica durante l'ipoglicemia prodotta dall'insulina.* Soc. de Biol., 8 novembre 1924.

Jonas. *Ipoglicemia.* Med. Chir. of North America, 1924, 3, 8.

Joslin E. P. *Insulina e tolleranza agli idrati di carbonio.* Ann. of Int. Med., Ann. Arbor. Mich., aprile 1929, 2, I, 1001, 1137.

Klein. *Sull'ipoglicemia nell'uomo.* Mediz. Klin., 1927, 9.

Klein e Holzer. *Ipoglicemia e shock insulinico nell'uomo.* Ztschr. f. klin. Med. 1928, 107.

Klein e Holzer. *Le reazioni del sangue nello schock insulinico nell'uomo.* Mediz. Klin. Wschr., 1928, 11.

Id., Id. *Osservazioni ulteriori sull'ipoglicemia insulinica e lo shock insulinico nell'uomo.* Münch. med. Wsch., 1928, 18.

Kugelmann. *Sui rapporti tra insulina e adrenalina nell'organismo umano.* Münch. Med. Wschr., 1930, T. II., p. 2208.

Kugelmann. *A proposito dei rapporti tra l'insulina e l'adrenalina nell'organismo umano.* Klin. Wschr., gennaio 1931, n. 2.

La Barre. *Sull'aumento della percentuale in insulina nel sangue venoso pancreatico in seguito ad eccitazione del nervo vago.* Soc. Belge de Biol., 8 gennaio 1927.

Labbé M. *La diagnosi del coma ipoglicemico.* Soc. Méd. des Hôp. de Paris, marzo 1928, p. 503.

ID. *Gli accidenti ipoglicemici provocati dall'insulina* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris, 1931, p. 1124.
LABBÉ M. *Il trattamento del diabete.* Masson et Cie., Paris, 1933.
LABBÉ M. e NEPVEUX F. *Acidosi e alcalosi.* Masson, Paris, 1928.
LANKHOUT J. *Ipoglicemia relativa.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 6 ottobre 1928, n. 40.
LAQUEUR. *Ipoglicemia insulinica e spasmi.* Deut. mediz. Wschr., 30 gennaio 1925, 51, 175, 216.
LAUTER e BAUMANN. *Circolazione e respirazione negli stati ipoglicemici.* Deut Arch. f. Klin. Med., 1929, 163, p. 161. Münch. Med. Wschr., 28 giugno 1929, n. 26.
LEWIS. *Azione dell'insulina sui topi privati della surrenale.* Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 3 settembre 1923.
MAC LEOD. *L'insulina.* Lanc., giugno 1923, p. 198.
MADDOCK S. I. e TRIMBLE H. C. *Ipoglicemia insulinica prolungata senza sintomi.* Journ. Amer. Med. Assoc. 1° settembre 1928, vol. 91, n. 9.
MARAÑON. *Sulla patogenesi degli accidenti gravi nell'insufficienza surrenale.* Presse Méd., 7 agosto 1929.
ID. *Le acidosi ipoglicemiche.* Presse Méd., 24 dicembre 1930.
MAZZOCCO e MORERA. C. R. de la Soc. de Biol., Paris, 1927, T. XC.
MÜLLER E. F. *La leucocitosi insulinica.* Klin. Wschr., 1926, n. 5, p. 53; 1926, n. 5, p. 1025.
NORSTEDT A., NORGAARD A. e THAYSEN TH. E. *Investigazioni cliniche a proposito dell'effetto delle iniezioni intravenose di insulina,* ecc. Acta Med. Scan., 1930, vol. LXXIII, fasc. II.
OLMSTED J. M. D. e LOGAN H. D. Amer. Journ. Physiol., LXVI, 437, 1923.
PESCI. Minerva Medica, 1933, n. 3 e n. 8.
PORGES. *Sull'ipoglicemia nella malattia di Addison e nel cane decapsulato.* Zsch. f. klin. Med., 1909, 69, n. 341.
PRIESEL e WAGNER. *Ipoglicemia.* Klin. Wschr., marzo 1925, n. 22.
RATERY. *Il diabete mellito.* Flammarion, Paris, 1923.
RATERY. *Il trattamento insulinico del diabete.* Baillière, Paris, 1931.
SENDRAIL. *La prova della tolleranza all'insulina.* Ann. de Méd., marzo 1930, T. XXVII, n. 3, p. 289.
SIGWALD I. *L'ipoglicemia.* Doin et C.ie. Paris, 1932.
SHOZO MIKAMI (Tokio). *Effetti dell'insulina sopra il CO_2 contenuto nel sangue arterioso e sullo zucchero sanguigno nei topi avvelenati con ossido di carbonio.* The Tohoku Journ. of exper. Med., vol. VIII, n. 3, febbraio 1927.
THALBOT, SHAW e MORIARTY. *Ipoglicemia ed acidosi.* Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1927, T. LXXXIII, p. 12.
UMBER. *Il trattamento insulinico del diabete* Mediz. Klin., 1926, n. 16, p. 599.
WAGNER. *Ipoglicemia insulinica.* Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderkeilk. in Wien, 10 dicembre 1924. Klin. Wschr., 12 marzo 1925, n. 11.
THANNAUSEB. München, 1929.
WIECHMANN e KOCK. *Ipoglicemia per somministrazione di insulina.* Klin. Wschr., marzo 1931.
WOLWILL. *Stato del cervello per eccesso di insulina.* Klin. Wschr., 19 febbraio 1928.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLII Roma, 1° Marzo 1935 - XIII Num. 3

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Cesare Frugoni.

Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro.

Nota V. - **Azione del sangue venoso splenico.**

Prof. M. Torrioli e Dott. V. Puddu.

La casistica clinica dell'anno accademico 1933-34 ci ha offerto l'osservazione di altri due casi di m. di Werlhoff seguiti a lungo e quindi trattati con splenectomia. Su questi due casi abbiamo continuato a svolgere il piano di ricerche da noi impostato e i risultati delle quali formano oggetto delle precedenti note (1).

Diamo senz'altro un breve riassunto delle storie cliniche dei due casi in questione.

Caso I. — M. Vincenza, di a. 28, da Roma. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare. Vitto sano, sufficiente e vitaminico. Mestruata a 14 a., i mestrui furono sempre piuttosto abbondanti. A 23 a. breve episodio malarico, in seguito saltuariamente recidivato. Dal maggio 1933 i periodi mensili si fanno più abbondanti e compaiono in coincidenza con essi soffusioni emorragiche spontanee agli arti. Nei mesi precedenti al ricovero tali disturbi accennano ad aggravare. Pochi giorni prima dell'ingresso in Clinica intensa gengivorragia.

All'ingresso (19-10-1933): condizioni generali buone. Alla faccia anteriore delle gambe e alle pieghe dei gomiti soffusioni emorragiche. Alla bocca gengive tumide, facilmente sanguinanti, con orlo brunastro. Nulla di notevole a carico dell'apparato respiratorio e del cuore. La milza non è palpabile: si delimita in alto all'VIII spazio. Polso 60, ritmico. Pressione art. 145/80. Nelle urine presenza di abbondanti emazie. R. W., M. T. R. e K. R.:

(1) Torrioli M. e V. Puddu. Policlin., Sez. Med., *41*, 245 (1934); Puddu V. e M. Torrioli. Ibid., *41*, 248 (1934); Torrioli M. e M. Galeazzi. Ibid., *41* (1934).

negative. Sangue: gl. r. 4.000.000, HB. 85, gl. b. 4.500. Piastrine assenti nello striscio. Tempo di coagulazione: 5'; t. di emorragia: 13'; retrazione del coagulo: assente. Prove del laccio, del martello, di Koch: positive.

Durante la degenza, nonostante una adatta terapia, la sintomatologia non accenna a migliorare. L'1-11-33 il reperto ematologico dimostra una progressiva anemizzazione: nello striscio si riscontra qualche rara piastrina gigante e deformata. La m. trasferita in Clinica Chirurgica, viene qui operata alle ore 9 del 18-11-33 di splenectomia (prof. Alessandri) in narcosi evipan-eterea. La milza asportata pesa gr. 280 ed è di aspetto normale.

Decorso ematologico:

	Globuli rossi	Piastrine
17-11-1933	2.600.000	10.000
18-11-1933, h. 10,30	2.700.000	50.000
18-11-1933, h. 12		65.000
18-11-1933, h. 19		70.000
19-11-1933	2.700.000	216.000 segno del laccio: negat.
20-11-1933	2.000.000	240.000
21-11-1933	2.000.000	250.000
26-11-1933	2.800.000	350.000
29-11-1933	2.100.000	270.000
9-12-1933	2.280.000	300.000

Caso II. — M. Giuseppina, di a. 12, da Roma. La madre ebbe, dopo la p., 6 aborti e un parto prematuro con feto macerato. Sviluppo somatico precoce. Vitto sufficiente, variato e vitaminico. Le mestruazioni, iniziate 6 mesi prima dell'ingresso della m. in Clinica, sono sempre state abbondanti e irregolari, talora menorragiche; 18 giorni prima del ricovero, dopo una mestruazione, insorge metrorragia, e poco dopo compaiono soffusioni ecchimotiche su tutta la superficie corporea. Inizia anche un movimento febbrile irregolare. Si ha rapida anemizzazione e astenizzazione.

All'ingresso (23-10-1933) si osserva: Cute e mucose intensamente pallide. Alle natiche e alla superficie anteriore e laterale delle gambe macchie ecchimotiche bluastre. Succulenza generale della cute. Emorragie puntiformi delle gengive e delle congiuntive. Nulla di notevole all'esame dell'apparato respiratorio. Cuore nei limiti normali: presenza di un soffio sistolico dolce udibile su tutti i focolai. La milza si palpa due cm. sotto l'arco costale, arrotondata, di consistenza molle elastica, indolente; si delimita in alto al VII spazio. Polso frequente, ritmico, ipoteso. Pressione art. 105/65. Nelle urine presenza di numerose emazie.

Sangue: gl. r. 1.800.000; Hb. 20; gl. b. 6.800; piastrine circa 5.000. R. W., M. T. R., K. R.: negative. Tempo di coagulazione: 9'; t. di emorragia: 12'; retrazione del coagulo: scarsa. Prove del laccio, del martello e di Koch: positive.

Istituita una intensa terapia (coaguleno, rosso Congo, cupraemon) la m. presenta un netto miglioramento della sintomatologia. Il 30-11-33 il reperto ematologico dà: gl. r. 3.850.000; piastrine 136.000.

Trasferita in Clinica Chirurgica, la m. viene operata (prof. Alessandri) di splenectomia alle ore 10 del 21-12-33. La milza asportata pesa gr. 100. L'esame istologico dell'organo dimostra un aspetto normale con abbondanza di follicoli giganti.

Decorso ematologico:

	Globuli rossi	Piastrine
20-12-1933	4.221.000	114.000
21-12-1933, h. 18	4.500.000	110.000
22-12-1933	3.300.000	200.000 prova del laccio: negat.
23-12-1933	3.360.000	180.000
26-12-1933	3.350.000	350.000
30-12-1933	4.000.000	360.000

Un caso di ittero emolitico capitato alla nostra osservazione e operato anche questo di splenectomia venne usato come controllo.

***

Nell'impiego del materiale di ricerca fornitoci dai casi suddescritti ci siamo proposti da un lato di ottenere la conferma dei risultati esposti nella nota II e dall'altro di dimostrare l'eventuale passaggio nel sangue circolante del principio lesivo per i megacariociti dimostrato presente nell'estratto splenico. A tale scopo abbiamo raccolto sterilmente, alcuni frammenti della milza e allestito con questi un estratto secondo la tecnica già esposta. Abbiamo inoltre ottenuto dalla cortesia dell'operatore (Prof. Alessandri, che sentitamente ringraziamo) campioni del sangue arterioso e venoso prelevati durante l'intervento dai vasi del penducolo splenico prima dell'allacciamento. Inoltre a distanza di tempo di 10'-20' dall'asportazione dell'organo abbiamo prelevato dalla vena splenica allacciata nuovi campioni del sangue ristagnante entro l'organo stesso.

Tutto questo materiale (estratti di milza e sieri dei campioni di sangue) venne saggiato nelle culture di midollo di cavia secondo la tecnica già esposta.

Per la esposizione dei risultati delle presenti ricerche seguiamo il metodo rappresentativo impiegato fin dalla nota III. Ricordiamo che in esso vengono classificati come A i megacariociti perfettamente normali, come B quelli più o meno profondamente alterati ma con persistenti tracce di nucleo e come C i megacariociti ridotti ad una semplice massa protoplastica anche questa spesso alterata. Questo metodo pur istituendo una classificazione puramente arbitraria, permette tuttavia di esporre numericamente il fenomeno biologico studiato, e come tale presenta vantaggi indubbi.

Anche questa volta abbiamo tenuto in seconda linea le alterazioni protoplasmatiche perchè più difficilmente inquadrabili in modo rigoroso. Non ci nascondiamo però l'importanza di esse, tanto che ci proponiamo di prenderle espressamente in considerazione nella nota seguente.

PROTOCOLLO DELLE ESPERIENZE.

Caso I. — Siero di sangue ristagnato nella milza 20':

A	B	C
18	24	27
(26 %)	(34,8 %)	(39,1 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 74 %.

Siero di sangue della vena splenica:

A	B	C
16	26	24
(24,5 %)	(39,5 %)	(36 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 75,5 %.

Siero di sangue dell'arteria splenica:

A	B	C
68	37	6
(61,3 %)	(33,3 %)	(5,6 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 38,7 %.

Caso II. — Siero di sangue ristagnato nella milza 10':

A	B	C
12	13	14
(30,8 %)	(33,3 %)	(35,9 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 69,2 %.

Siero di sangue della vena splenica:

A	B	C
24	42	9
(32 %)	(56 %)	(12 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 68 %.
Estratto di milza:

A	B	C
8	17	11
(22,2 %)	(47,2 %)	(30,6 %)

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 17,8 %.

ITTERO EMOLITICO (controllo). — Siero di sangue ristagnato nella milza 15':

A	B	C
34	24	6
(53,1 %)	(37,5 %)	(9,4 %

Percentuale globale degli elementi alterati (B + C): 46,9 %.

COMMENTO

I risultati numerici ora esposti sono di per sè sufficientemente eloquenti. Alcune considerazioni però ci sembrano non prive di interesse. Mentre il sangue arterioso dimostra uno scarso potere lesivo, si assiste a un brusco innalzamento di questo nel sangue venoso refluo dalla milza. Basta far ristagnare il sangue nell'organo per un tempo relativamente breve (10'-20') perchè il sangue estratto dal peduncolo assuma un'azione lesiva che si avvicina molto a quella dimostrata dall'estratto. E come già vedemmo che tale azione lesiva è comune a tutte le milze ma più spiccatamente presente nella milza di soggetti con piastrinopenia essenziale, così possiamo costatare ora che il versamento in circolo di tale principio, comune a tutte le milze, è in proporzione nettamente superiore da parte della milza di malati di m. di Werlhoff.

La differenza notevole di azione lesiva tra sangue venoso splenico e sangue arterioso, dimostra da un lato che lo sconosciuto principio lesivo proveniente dalla milza si versa costantemente e rapidamente in circolo e che d'altro canto esso viene fissato, distrutto e neutralizzato attraverso alla circolazione nell'organismo. L'assoluta ignoranza in cui ci troviamo circa la natura di tale principio ci impedisce ogni tentativo di interpretazione di tale fatto. Se si pensa però che, come è stato dimostrato nelle due note immediatamente precedenti, esso non è specifico della milza, ma viene fornito in misura varia che varii organi presumibilmente in maniera proporzionale al loro contenuto in S. R. I., ci sembra logico supporre che la sua scomparsa dal circolo per un meccanismo che nella sua essenza ci sfugge completamente, debba essere ritenuta rapida e completa.

A conclusione quindi di questo gruppo di esperienze possiamo dire che il principio tossico elaborato dalla milza insieme con tutti gli altri organi in cui esistono stazioni importanti di S. R. I. viene continuamente ed abbondantemente versato in circolo e rapidamente fissato, distrutto o neutralizzato. Possiamo anche aggiungere che tutti questi fenomeni presenti nell'organismo normale sono patologicamente esaltati nei malati di m. di Werlhoff.

Giunti a questo punto dei nostri studi ci sentiamo autorizzati a trarre alcune conclusioni di ordine generale.

Ripetuta ancora una volta la riserva generica che i risultati ottenuti con le colture dei tessuti *in vitro* non possono assolutamente venire trasportati senza una severa critica all'organismo vivente, considerando d'altronde la molteplicità dei controlli, il numero delle esperienze e sopratutto la buona adattabilità dei megacariociti alla vita in coltura, possiamo tentare con quanto fino ad ora è stato ottenuto una interpretazione patogenetica di uno almeno dei fenomeni salienti del m. di Werlhoff e cioè della piastrinopenia. Ammesso che se non tutte, almeno una gran parte delle piastrine derivino dai megacariociti, alla luce dei fatti sopra esposti una tale interpretazione patogenetica non è impossibile.

Risulterebbe infatti da tutto il gruppo di esperienze fin qui esposte che, mentre i megacariociti sopravviventi *in vitro* lontani da ogni influenza dell'organismo mantengono un aspetto perfettamente normale almeno per le 24 ore entro cui fino a qui le osservazioni vennero circoscritte, gravi fenomeni regressivi essi presentano qualora vengano posti in contatto con estratti di organi ricchi di reticolo-endotelio, primo tra questi, la milza, o con il sangue che da questi organi defluisce. Questa azione comune qualitativamente e solo quantitativamente differente tra organo e organo e tra sano e malato si svolgerebbe in modo continuo anche nell'individuo normale pur restando contenuta entro limiti fisiologici. Non bisogna infatti dimenticare che le dosi da noi impiegate tanto di estratti quanto di sieri sono relativamente enormi (1/1) e va anche tenuto presente che una qualunque azione umorale viene esaltata qualora sia sperimentata in coltura essendo continuo il contatto ed essendo nulli i meccanismi di eliminazione e di disintossicazione. Nella condizione morbosa che si estrinseca con il fenomeno obbiettivo della piastrinopenia una tale azione verrebbe patologicamente esaltata. Noi abbiamo potuto dimostrare un tale esaltamento per la milza, e certo questo organo come stazione principale di S. R. I. ha un'importanza preponderante, ma non è illogico presumere che il fenomeno possa essere proporzionalmente estensibile a tutti gli organi che abbiamo visto in condizioni fisiologiche prender parte alla formazione della sostanza megacariotossica in questione. Una tal concezione, se da una parte collima perfettamente con il fatto che la splenectomia porti nel Werlhoff un rapidissimo innalzamento del tasso piastrinico (e i nostri casi confermano brillantemente una tale possibilità) dall'altra rende anche perfettamente ragione della possibilità che col tempo le piastrine negli splenectomizzati gradatamente si riabbassino fino a raggiungere nuovamente livelli patologici. Basta infatti supporre una esaltazione vicaria in senso patologico per renderci perfettamente ragione del fenomeno.

Due punti restano oscuri in un tale inquadramento teorico: da un lato la natura della sostanza megacariotossica di cui fin qui abbiamo intravista la azione, nonchè la risposta che a dosi fisiologiche di essa possano dare i megacariociti; dall'altra la assoluta insufficienza del dato piastrinopenia a spiegare la patogenesi del m. di Werlhoff, insufficienza chiaramente dimostrata dalle esperienze in cui piastrinopenie sperimentali anche notevolissime non dettero neanche il minimo segno di diatesi emorragica.

Mentre al primo punto potranno portar luce le esperienze con colture in vitro di midollo osseo e con estratto splenico variando opportunamente il fattore tempo e il fattore dose, al secondo punto potranno portar luce solo esperienze su animali in cui alla piastrinopenia sperimentale venga aggiunto

un altro fattore che già molti studi antichi e recenti sembrano concordemente indicare come di natura vasale capillarotossica.

Conformemente a questo modo di vedere intendiamo proseguire la serie delle nostre ricerche.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno cimentato culture in vitro di midollo osseo di cavie con i sieri ottenuti dal seguente materiale: 1) sangue venoso splenico; 2) sangue arterioso splenico, prelevati ambedue durante la splenectomia in due casi di m. di Werlhoff; 3) sangue del peduncolo splenico prelevato alcuni minuti dopo la pinzettatura e l'asportazione di tali milze; 4) sangue ottenuto in modo analogo dal peduncolo della milza in un caso di ittero emolitico.

Viene dimostrata nelle culture la presenza di gravi lesioni a carico dei megacariociti, in percentuale del 68-75 % di essi in presenza di siero del tipo 1° e 3°, del 17,8-38,7 % in presenza di siero del tipo 2°, del 46,9 % in presenza di siero del tipo 4°. Partendo da questi risultati e da quelli già esposti nelle note precedenti, gli AA. espongono alcune considerazioni su di una possibile interpretazione della piastrinopenia del m. di Werlhoff.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Napoli
diretto dal prof. Zagari.

Sul contenuto in glucosio della saliva.

Aldo Luisada, aiuto e docente.

In un lavoro recentemente pubblicato (1) e che mi è giunto a nozione per caso solo ora, il dott. Dessy eseguisce delle ricerche sul contenuto di glucosio della saliva, argomento che era stato oggetto di una mia nota su questa Rivista (2): in essa affermavo che nella saliva normale esistono piccole quantità di glucosio e che nella saliva dei diabetici la quantità aumenta. Poichè le conclusioni cui giunge il Dessy sono completamente negative, e cioè opposte alle mie, ritengo necessari alcuni rilievi sul suo lavoro.

L'A. pone in evidenza come tutte le ricerche precedenti alle mie avessero negato l'esistenza di glucosio nella saliva dei sani, e in quella dei diabetici con glicemia inferiore al 5-6 per mille. Questo è vero, ma con una riserva di valore fondamentale: gli AA. che mi hanno preceduto impiegavano macrometodi o comunque metodi non sufficientemente sensibili, mentre io ho usato il Bang-Condorelli che dà sufficiente garanzia di sensibilità e precisione.

L'unico A. che prima di me abbia usato il Bang, e cioè Vignolo-Palombella (3), ha evidentemente impiegato tale metodo solo in due casi di diabete grave, in cui le reazioni qualitative più grossolane già svelavano presenza di

(1) Dessy G. *Sul contenuto della saliva in individui normali ed in diabetici.* La Diagnosi, f. V, novembre 1934.

(2) Luisada A. *Ricerche sulla glicoscialia dei normali e dei diabetici.* Policlinico. Sez. Medica, luglio 1934.

(3) Vignolo-Palombella A. *Sul contenuto in glucosio della saliva dei diabetici.* Gazz. internaz. Med. e Chir., n. 3, 1930.

glucosio (in quantità sufficiente per oltrepassare la soglia di sensibilità di tali metodi); questo fatto non è spiegato dall'A., ma risulta dalle sue tabelle; del resto si può constatare che, nei due diabetici gravi in cui ha dosato ripetutamente la glicoscialia col Bang, egli ha trovato *valori superiori* a quelli da me rilevati nella saliva di diabetici meno gravi, essendo quindi sostanzialmente in accordo con me.

Se dunque vi è antitesi fra me e vari AA. precedenti, essa è spiegata a sufficienza dalla maggiore precisione del metodo che ho usato.

Per quanto riguarda ora il fatto in sè stesso, cioè l'esistenza di glucosio nella saliva dei normali e il suo aumento in quella dei diabetici, non posso che *confermare punto per punto quanto ho già scritto* nella mia nota.

Al dott. Dessy, e non a me, spetta di cercare le cause che lo portano a risultati del tutto negativi. Comunque devo ricordargli che è buona regola, quando si vuol fare uno studio di controllo, di adottare lo stesso metodo e gli stessi dettagli di tecnica di chi per primo ha eseguito le ricerche: se poi si desidera adottare anche un altro metodo, si cerca un metodo più preciso, non meno.

Infatti, in base a quanto scrive il Dessy, si possono eseguire facilmente alcune osservazioni:

1) Dessy impiega il Folin-Wu modificato da Fontes e Thivolle: quantunque migliorato per la modifica, il metodo usato presenta una sensibilità ed una precisione notevolmente inferiori a quelle del metodo da me impiegato (1);

2) Dessy sembra abbia prelevato 1/10 cc. di saliva per le titolazioni (dico « sembra » perchè egli non si esprime molto chiaramente in proposito); io consigliavo invece di eseguire il dosaggio su *mezzo* cent. cubo (tenendone conto naturalmente nel calcolo), per evitare che la scarsa quantità di glucosio contenuto nel decimo di cent. cubo si avvicinasse troppo al margine di errore del metodo; effettivamente nelle prime prove di orientamento su normali, eseguite su 1/10 cc. di saliva, avevo di tanto in tanto qualche risultato negativo; modificata poi la tecnica secondo quanto ho scritto, il *risultato è stato costantemente positivo.*

Se infine altre cause vi sono, inerenti alla titolazione dei liquidi o alle varie manovre eseguite, non sta a me, come ho detto, di ricercarle e di evitarle.

Posso concludere dunque confermando completamente quanto ho scritto nella nota pubblicata un anno fa su questa Rivista.

RIASSUNTO.

L'A., di fronte a ricerche negative del Dessy sul contenuto di glucosio della saliva, conferma le sue precedenti ricerche, ritenendo che il risultato negativo delle ricerche di Dessy sia imputabile a scarsa precisione del metodo da lui usato e forse a deficienze di tecnica.

---

(1) Basti ad es. vedere che in un soggetto *normale* egli trova glicemia 0,56!

III.

Istituto di Patologia Speciale Medica Dimostrativa
della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Zeri.

Sindromi emorragiche e stati anemici nell'uremia cronica da ritenzione

Dott. A. Gualdi, aiuto.

Il capitolo delle porpore o malattie emorragiche si è arricchito in questi ultimi anni di osservazioni cliniche, di dati istologici e di laboratorio, che ne hanno permessa una più chiara classificazione ed interpretazione patogenetica, basata non più sulle sole manifestazioni cliniche e sul decorso, ma su elementi più costanti e significativi, quali il comportamento delle piastrine, lo stato dell'apparato vascolare capillare, la coagulabilità del sangue. In base a questi criteri clinici e di laboratorio, le porpore emorragiche vengono distinte in due grandi gruppi: le forme primitive, idiopatiche, costituzionali, che comprendono l'emofilia e il morbo maculoso di Werlhof, alle quali solo spetta, secondo alcuni AA. il nome di diatesi, e le forme secondarie o sintomatiche, vere sindromi, osservabili in stati morbosi più disparati, emopatie, malattie infettive, avvelenamenti, avitaminosi, epatiti acute e croniche, con sintomi d'insufficienza epatica più o meno gravi. La peliosi reumatica o morbo di Schoenlein-Henoch, per coloro che l'interpretano come una sindrome vascolare capillare, direttamente legata all'infezione reumatica, dovrebbe essere classificata tra le forme sintomatiche, per altri che non ammettono un così diretto rapporto, è ritenuta più come una entità clinica a sè, da non potersi ancora definitivamente assegnare, tra le forme secondarie.

Fatta astrazione dell'emofilia (legata a modificazioni dei normali processi di coagulabilità del sangue), la genesi delle diatesi o porpore emorragiche, viene messa in rapporto, con importanza diversa secondo i vari AA., con due fattori fondamentali, la trombopenia e le alterazioni vascolari capillari. I nomi proposti da Frank e da Ceconi per designare il morbo maculoso di Werlhof, trombopenia e angiopsatirosi essenziale, denunciano le concezioni estreme nell'interpretazione patogenetica di questa entità morbosa.

I sostenitori della trombopenia, come elemento fondamentale patogenetico delle diatesi emorragiche, riportandosi alla teoria di Wright sulle genesi delle piastrine, attribuiscono ad alterazioni dei megacariociti, del tessuto cioè piastrinoblastico del midollo delle ossa, la causa prima della trombopenia. Alterazioni secondo alcuni AA. congenite, costituzionali (tromboastenia emorragica ereditaria di Glanzmann) per cui l'apparato megacariocitico sorgendo costituzionalmente debole, labile, darebbe luogo a piastrine deficienti, che per questa loro inferiorità costituzionale verrebbero facilmente distrutte dall'organo a ciò deputato, la milza. Alterazioni, secondo altri non congenite ma acquisite (Frank) provocate da processi tossici diversi (veleni enterogeni, tubercolosi, sifilide, ecc.) o in rapporto con disfunzioni endocrine, disovarismo, che andrebbero a colpire elettivamente il sistema megacariocitico lasciando integri, nel caso della trombopenia benigna, gli altri due si-

stemi del tessuto mieloide, il leucoblastico e l'eritroblastico. Si tratterebbe di una mielosi parziale, secondo la classificazione di Di Guglielmo, megacariocitica a tipo aplasico o ipoplasico e quindi con piastrinopenia più o meno intensa. A conferma di questa concezione Frank riferisce il risultato di alcune indagini istologiche praticate sul midollo osseo in individui affetti da porpora emorragica. Mentre negli individui normali i megacariociti forniti di granuli azzurrofili costituiscono la grande maggioranza (dal 90-95 %), nel m. di Werlhof si avrebbe una inversione di queste cifre, costituendo i megacariociti privi di granuli, gli elementi in maggioranza (60-90 %). Se si considera l'importanza dei granuli azzurrofili nel processo formativo delle piastrine (figure di campeggiamento di Writh), di cui costituiscono il nucleo o cromomero e la cui funzione biologica è avvolta di non poche incognite, s'intende l'importanza di questo reperto.

Le obbiezioni mosse a Frank da alcuni AA. (Foester, Minot, Sternberg, Kaznelson), basate sul rilievo di reperti istologici che avrebbero dimostrato un numero di megacariociti normale o anche superiore alla norma, acquistano un valore relativo o negativo, trattandosi di alterazioni di qualità e non di quantità. Alterazioni a carico dei megacariociti hanno anche descritto Jedlika, Di Guglielmo, che in casi di trombopenia in anemia perniciosa plastica e aplastica ha trovato i nuclei dei megacariociti quasi tutti intensamente picnotici e in una forma di porpora, in mielosi globale aplastica, i megacariociti in gran parte privi di protoplasma, con nuclei profondamente alterati.

Altri AA. (Kaznelson) spiegano la trombopenia con una esagerata distruzione di piastrine, operata dalla milza e dal sistema reticolo-endoteliale (piastrinolisi da ipersplenia, porpora trombocitolitica). A conferma di questa concezione sta l'indiscutibile miglioramento della sindrome emorragica che segue alla splenectomia, pur persistendo, più o meno manifeste (analogamente a quanto avviene nell'ittero emolitico costituzionale) le peculiari note biologiche, caratterizzate dalla piastrinopenia e dalla fragilità vasale. Per gli AA. che considerano primitiva la lesione dei megacariociti, la splenectomia agirebbe in quanto, verrebbe a mancare l'azione inibitrice degli ormoni splenici, sul sistema megacariocitico e quindi sulla piastrinogenesi.

L'altro fattore provocatore del fenomeno emorragico, la fragilità vasale, è stato anch'esso ampiamente studiato nelle modalità attraverso le quali è capace di generare il fenomeno. La fragilità vasale sarebbe legata a lesioni organiche e funzionali. Si trarrebbe nel primo caso di una « endotelite parcellare emorragica » secondo la espressione di Nolf, ancora però non dimostrata, cui si aggiungerebbe alterazioni della membrana basale degli endoteli capillari (Volterra). Questo stato di labilità dell'endotelio capillare troverebbe conferma nell'osservazione (Kaznelson, Lescke) di una facile desquamabilità degli endoteli capillari, specie dopo sfregamento della zona di puntura, osservati nel morbo maculoso di Werlhof.

Le alterazioni funzionali sono state poste in evidenza con lo studio della microscopia capillare di Magnus. Si tratterebbe di una modificazione del meccanismo funzionale dei capillari, che Schultz chiama autogoverno, una piccola ferita cutanea, questa si chiude rapidamente per la contrazione dei capillari e la corrente sanguigna viene deviata per riflesso, in altri territori vascolari (Stegemann). In individui affetti da porpora emorragica con prolungamento del tempo di emorragia, tale reazione si ha tardivamente o non avviene affatto.

L'importanza del fattore vascolare, benchè di natura diversa della fragilità vasale del m. maculoso di Werlhof, è stata posta in evidenza in altre malattie emorragiche, nel m. di Schoenlein-Henoch ad es., la cui genesi viene riferita ad una tossicosi capillare diffusa (Frank), normale mantenendosi il numero delle piastrine (porpora atrombopenica di Schultz). Secondo recenti ricerche, nei capillari vanno distinte tre funzioni diverse: la capacità di dilatarsi e di restringersi attivamente, la capacità dell'endotelio di secernere come un elemento glandolare, la capacità di modificare lo stato colloidale delle sue cellule. La dilatazione si esplica in due tempi successivi, che possono non susseguirsi l'uno l'uno all'altro; uno di dilatazione media durante il quale circola abbastanza velocemente un sangue rosso chiaro, uno di rilasciamento massimo, durante il quale circola più lentamente, un sangue più scuro, che si accumula nell'organo e si ristagna. Per la secrezione endoteliale si avrebbe una dimiunizone della quantità di liquido che trasuda dalla parete endoteliare, quando il capillare si contrae, un aumento quando si rilascia. Per quanto riguarda lo stato colloidale, durante il rilasciamento del tono capillare avverrebbero modificazioni nel senso di rendere più lasso il contenuto cellulare. Il tono capillare fisiologico è mantenuto dal simpatico e ad esso, è quindi legato, lo stato di contrazione e di rilasciamento, l'abnorme secrezione della parete vasale, le modificazioni dello stato colloidale cellulare. Nel m. di Schoenlein-Henoch, verrebbero a determinarsi delle condizioni caratterizzate da abbassamento del tono capillare con dilatazione vasale più o meno accentuata, con maggior secrezione di liquido dalla parete vasale, con modificazioni dello stato colloidale da rendere più lasso il contenuto cellulare. Per queste modificazioni verrebbe a determinarsi in un primo tempo uno stadio trasudativo cui seguirebbe, per il prolungarsi o aggravarsi dell'azione tossica, un secondo stadio essudativo o infiammatorio della parete capillare. Queste alterazioni spiegherebbero le manifestazioni cutanee della peliosi reumatica, le quali inizialmente possono non essere emorragiche, ma a tipo di eritema con aspetto polimorfo (porpora eritematosa, eritemi porpurici), talvolta a tipo ponfoide, capaci di divenire emorragiche successivamente. Si dovrebbe parlare in tal senso, per il m. di Schoenlein-Henoch, più che di diatesi emorragica, di diatesi trasudativa-essudativa a carattere emorragico facoltativo. Anche nell'anafilassi in cui si ha un abbassamento del tono dei capillari, attraverso l'innervazione simpatica, si osservano manifestazioni cliniche comuni alla peliosi, quali l'eritema, l'orticaria, l'edema ad es. polmonare, il vomito, la diarrea l'albuminuria, la febbre; è per questa affinità clinica e patogenetica che la peliosi reumatica è stato chiamato da alcuni AA. porpora anafilattica (Glanzmann).

Si tratti dunque di lesioni dirette dell'endotelio capillare e della membrana basale con disturbo funzionale dell'autogoverno dei capillari, associato alla piastrinopenia, come avviene nel m. maculoso di Werlhof o di modificazioni del tono dei capillari per turbata innervazione del simpatico, di natura tossica (tossicosi capillare emorragica), come accade nel m. di Schoenlein-Henoch, chiara risulta la fondamentale importanza che hanno assunto nel determinismo patogenetico delle malattie emorragiche, le lesioni ematiche, (trombopenia) e vascolari.

La clinica dispone attualmente di alcune prove atte a porre in evidenza uno stato emorragico; queste consistono nel comportamento della prova del laccio, del martello, di Hess, di Koch, del tempo di emorragia, della retrat-

tilità del coagulo. Alcune di queste prove sarebbero, secondo alcuni A., diretta e sola espressione della piastrinopenia, le altre delle alterazioni vascolari. Senza poter ammettere una così netta ed assoluta dipendenza fra i due elementi patogenetici e il comportamento delle prove ricordate nel senso che, nel determinismo di esse concorrono sommandosi, con intensità diversa ambedue i fattori, come ad esempio è stato dimostrato per la prova di sanguinamento, si può ritenere che quest'ultima sia più diretta espressione della piastrinopenia, le altre esclusa la retrattilità del coagulo della fragilità vasale. Ad ogni modo, qualunque sia la loro interpretazione patogenetica la clinica si è arricchita di preziosi mezzi che consentono, attraverso il loro vario comportamento, di porre la diagnosi delle malattie emorragiche, su basi più certe e costanti che non le sole manifestazioni sintomatiche e il decorso.

Il secondo gruppo di porpore emorragiche comprende le forme sintomatiche, secondarie, osservabili nelle entità cliniche le più diverse: emopatie, malattie infettive, avvelenamenti, avitaminosi, insufficienze gravi del fegato. La patogenesi di questo gruppo è notevolmente complessa, potendo gli agenti tossici noti o sconosciuti, provocatori della malattia primitiva, produrre il fenomeno emorragico attraverso un meccanismo molteplice. Così si ammette che nelle emopatie (anemie ipoplastiche o aplastiche, anemia perniciosa, aleucia emorragica) l'emorragia sia dovuta essenzialmente alla trombopenia e alle alterazioni qualitative delle piastrine, che nelle leucemie alle alterazioni dei trombociti possono aggiungersi lesioni vasali dovute alle proliferazioni leucemiche in corrispondenza delle pareti dei minimi vasi, che nelle forme infettive la lesione di natura tossica sia vasale (embolie capillari micotiche, capillarite), associate a volte con intensità diversa, a piastrinopenia, che dominino nelle porpore da avvelenamento (benzolo, salvarsan, piritina, fosforo, arsenico, ecc.) le lesioni capillari, come le stesse sostanze possono agire direttamente sul sistema piastrinoblastico, che nella endoteliosi (endocardite maligna lenta) la lesione vasale sia la più probativa, come pure nelle avitaminosi, classificate infatti, tra le angiopatie. Ne consegue che i due elementi genetici più importanti, il fattore vascolare ed ematico, giuocano volta a volta ruoli diversi, predominando ora l'uno ora l'altro con intensità diversa, associandosi in alcune forme, sommandosi in altre ad un terzo fattore, l'alterata coagulabilità del sangue, dovuta a modificazioni nella fisiologica formazione del fibrinogeno, da parte del fegato malato (epatiti acute e croniche anepatia).

Ne risultano sindromi emorragiche, in cui le prove atte a porre in evidenza e a definire uno stato emorragico, non si presentano con quel ritmo regolare e costante, quasi allineate, come è dato vedere nelle forme pure costituzionali, ma con intensità e mutevolezza diverse, a volte negative, a seconda che nel meccanismo produttore delle emorragie predominano le alterazioni ematiche, vascolari, o modificazioni fisico-chimiche del sangue.

Gli stati emorragici che possono osservarsi nell'insufficienza cronica renale appartengono alle forme sintomatiche. Esse sono poco note, scarsamente valutate, mentre al contrario presentano una importanza non indifferente, non solo come manifestazione emorragica isolata, ma come un elemento atto a meglio delucidare l'essenza dell'uremia cronica vera e di sindromi collaterali che ad essa si accompagnano, le gravi forme anemiche, ad esempio.

L'averne osservato dei casi, rappresenta lo scopo di questo studio.

Osservazione I. — Cr. Lavinia, di anni 28, maritata, donna di casa.

Diagnosi clinica: nefrite cronica al terzo stadio (rene grinzo secondario), uremia cronica da ritenzione.

Nulla di particolare nell'anamnesi famigliare e fisiologica. Maritata a 19 anni, il marito gode buona salute. L'inferma ha due figli viventi e sani. Durante la seconda gravidanza e precisamente 4 anni or sono, notò fin dai primi mesi edema cospicuo agli arti inferiori e nelle urine venne riscontrata una cospicua quantità di albumina. La gravidanza si svolse tuttavia regolarmente e la bambina gode tutt'ora buona salute. Da allora l'inferma ha avuto altre tre gravidanze, tutte però interrotte da aborto tra il terzo e quarto mese, presentandosi i primi mesi, vomito incoercibile, senso di profonda stanchezza, malessere generale. Da due anni la quantità giornaliera delle urine è cospicuamente aumentata, dai due ai tre litri al giorno, con frequenti e costanti minzioni anche nella notte, le condizioni generali sono in questi ultimi tempi progressivamente scadute, è insorto un lieve edema al voto, specie alle palpebre, accompagnato da modico pallore. Da due mesi tutti i disturbi si sono aggravati. Il pallore si è reso assai evidente, l'astenia più intensa, sono comparse anoressia, vomito, singhiozzo, frequenti scosse muscolari. L'inferma ha notato inoltre indebolimento della vista, senso di palpitazione, lieve dispnea ai più piccoli sforzi, ed uno stato di torpore psichico e di sonnolenza, invincibili. Da un mese, ha avuto assai spesso epistassi, di notevole intensità.

Per l'accentuarsi dei disturbi descritti, chiede ricovero nell'Istituto ove entra il 10 febbraio 1931. Obbiettivamente si nota: pallore diffuso della cute e delle mucose. Dimagramento intenso, lievi edemi palpebrali. Nulla a carico del torace. A carico del cuore ipertrofia cospicua del ventricolo sinistro. Sfregamenti pericardici localizzati alla base. Non rumori di soffio, 2° tono aortico notevolmente rinforzato. Polso 100, teso, duro, ritmico. Pressione arteriosa Mx. 195, Mn. 130. Nulla da rilevare a carico dell'addome e degli organi ipocondriaci. A carico del sistema nervoso, oltre ad uno stato di sopore marcato, si nota miosi pupillare assai accentuata. Nulla di particolare a carico dei nervi cranici. Riflessi tendinei presenti e vivaci. L'esame del fondo dell'occhio mostra i tipici segni di una retinite albuminurica.

Sulla cute, oltre il pallore intenso ed il leggiero edema al volto, si notano numerose emorragie, localizzate in corrispondenza degli arti inferiori ed al tronco, della grandezza variabile da una testa di spilla ad una lenticchia, alcune isolate, altre confluenti, di colore variabile, dal rosso vinoso al giallognolo. Dalla mucosa gengivale fuoriesce sangue, in parte rappreso, sotto forma di coaguli. In corrispondenza di ambedue le narici si notano croste ematiche che lasciano fuoriuscire un gemizio di sangue.

Esame di urine: quantità giornaliera: non più di 1 litro, con marcata ipostenuria (1004-1006). Albumina 0,30-0,50 per mille. Sedimento: qualche emazia, qualche cilindro jalino, jalino-granuloso.

Esame chimico del sangue: Azotemia (azoto ureico) 3,80 ‰. Indacanemia: mmgr. 220 per cento. Reazione xantoproteica + + + — (120).

Reazione di Wassermann: Negativa.

Esame emocromocitometrico: Gl. rossi 1.750.000; Hb. 28; Indice emoglobinico 0,80; Gl. bianchi 10.800; Piastrine 180.000.

Formula leucocitaria: Neutrofili 87. Eosinofili 1. Basofili 1. Linfociti 8. Monociti 3. Qualitativamente si nota modica poichilo ed anisocitosi. Non forme ipercromiche, non forme immature della serie rossa, nè della serie bianca. Non si notano emazie granulofilamentose.

Ricerche sullo stato emorragico: Prova di emorragia: cessa dopo 8 minuti.

Prova del laccio: positiva (+ + —): applicando un laccio di gomma in corrispondenza del gomito, compaiono sulla cute degli avambracci numerose piccole emorragie, grandi come una testa di spilla.

Prova del martello: positiva. Dopo un'ora, in corrispondenza della cute soprastante le clavicole e la regione sternale, si notano chiazze ecchimotiche grandi quanto una moneta da due lire.

Tempo di coagulazione: normale (20 minuti): Fibrinogeno: 58 mmgr. ‰.

Comportamento del coagulo: si retrae come di norma.

Prova di Hess: negativa.

Prova di Koch: negativa.

Durante la degenza durata 20 giorni, non furono notati fatti di particolare rilievo, all'infuori del lento e continuo aggravarsi della fenomenologia uremica. L'azoto ureico

subì un continuo e progressivo aumento, tanto che alla vigilia dell'exitus, furono trovati valori del 5,80 ‰.

L'indacano raggiunse cifre di mmgr. 280 per cento.

La reazione xantoproteica ++++ (160).

I fenomeni emorragici cutanei che l'inferma presentava al suo ingresso andarono lentamente scomparendo, presentandosi però nuove emorragie in corrispondenza della cute del torace, e fino all'exitus, emorragie lievi in corrispondenza della mucosa gengivale e nasale. Le prove emorragiche, ripetute più volte durante la degenza, non dettero valori diversi da quelli riportati, e cioè: Tempo di emorragia: prolungato (8-10 minuti). Prova del martello e del laccio: positivi (++ —). Negative le prove di Hess e di Koch. Normale il comportamento del coagulo e del tempo di coagulazione.

L'esame del sangue praticato due giorni prima della morte dette i seguenti valori:

Gl. rossi 1.200.000; emoglobina 20. Indice emoglobinico 0,83; leucociti 11.200; neutrofili 85; eosinofili 0; basofili 0; monociti 5; linfociti 10.

Osservazione II. — Diagnosi clinica: nefrite cronica al terzo stadio (rene grinzo secondario). Uremia cronica vera.

Fl. Ernesta, di anni 21, maritata, donna di casa, nata a Roma. Nulla di particolare importanza riguardo al gentilizio ed all'anamnesi fisiologica. Nell'anamnesi patologica remota risulta la grande facilità, con la quale l'inferma andava soggetta, nei mesi invernali, a processi infiammatori a carico delle vie aeree superiori (corizza, faringite), accompagnati talvolta a concomitanti tonsilliti, con temperature anche elevate (39°), che duravano 6-7 giorni. Durante uno di questi episodi sembra che la p. abbia urinato per più giorni scuro, (sangue?), al fatto, però, non fu data alcuna importanza. I sintomi dell'attuale malattia furono avvertiti nell'agosto 1928. In questa epoca mentre la p. riteneva di essere gravida di qualche mese, notò disturbi consistenti in malessere generale e astenia, spesso anoressia, frequenti cefalee prevalentemente notturne, vertigini, talvolta vomito alimentare che coincideva con gli accessi di cefalea ed un certo grado di diminuzione della acutezza visiva. Ritenendo tali manifestazioni legate alla gravidanza non dette ad esse alcun peso; ma persistendo, dopo un aborto avvenuto al 3° mese, consultò un sanitario che praticato l'esame dell'urina vi riscontrò albumina e prescrisse una dieta opportuna e riposo. L'inf. osservò i consigli ricevuti, ma i suoi disturbi non subirono sensibili modificazioni, anzi alle sofferenze ricordate si aggiunse sonnolenza, il vomito divenne più frequente e copioso, la cefalea più grave, il senso di prostrazione invincibile, tanto che non potè più abbandonare il letto. Comparvero lievi edemi agli arti inferiori e al volto ed uno spiccato pallore. La diuresi che nel passato era stata sempre abbondante, costringendo la p. ad urinare 2-3 volte anche la notte, da circa un mese è notevolmente diminuita, presentando le urine un colorito sempre chiaro che la p. definisce « come acqua ». Tutti i disturbi ricordati si sono, in questi ultimi giorni, aggravati. Sono comparse inoltre da quattro giorni, metrorragie copiose accompagnate da emorragie nasali e gengivali.

L'aggravarsi delle sue condizioni, l'induce a chiedere ricovero in clinica, ove entra il 6 aprile 1929.

Obbiettivamente si nota: donna di costituzione gracile, profondamente deperita. Pallore intenso della cute e delle mucose con leggieri edemi agli arti inferiori e alle palpebre. Nessun sintoma di particolare importanza all'esame del torace, dell'addome e degli organi ipocondriaci. Cuore aumentato di volume in tutti i suoi diametri, ma specialmente in corrispondenza della sezione sinistra, la punta infatti si delimita alla 6ª costa, quasi in corrispondenza dell'ascellare anteriore. All'ascoltazione rumore di soffio sistolico udibile su tutti i focolai, più intenso nettamente rinforzato ed a tonalità metallica. Polso aumentato di frequenza (110), ritmico, duro. Pressione arteriosa Mx. 220, Mn. 140.

L'esame della cute oltre il pallore e l'edema descritti, dimostra una larga chiazza ecchimotica, della grandezza di una palma di mano, in corrispondenza della regione scapolare d. di un colorito violaceo, sfumata ai bordi. Altre chiazze ecchimotiche, più piccole si notano in corrispondenza di ambedue le regioni tibiali di colorito queste, giallognole. Dalla mucosa gengivale fuoriesce scarsa quantità di sangue, a gemizio, e nella mucosa nasale si notano croste ematiche rapprese.

L'esame ginecologico dimostra che la perdita di sangue proviene dall'utero; dall'orificio esterno infatti si nota uno stillicidio di sangue e coaguli si osservano, in corrispondenza di ambedue i fornici. L'esame ginecologico non fa apprezzare a carico dell'utero e degli annessi lesioni particolari a cui riferire l'emorragia. L'utero è di grandezza normale è ben spostabile, in posizione di leggiera retroflessione.

Esame delle urine: Reazione acida. Peso specifico: 1008. Albumina: 2 per mille. Sedimento: discreto numero di cilindri jalini e jalino-granulosi e di emazie ben conservate. Reazione di Wassermann: negativa.

Esame chimico del sangue:

Azotemia (azoto ureico): 4,20 ‰.

Clorurenia: 5,80 ‰.

Indacano: mmgr. 260 per cento.

Reazione xantoproteica: ++++ (160).

Esame emocromocitometrico:

Globuli rossi 1.500.000. Hb. 30. Indice emoglobinico 1. Gl. bianchi 11.000. Piastrine 140.000. Formula leucocitaria: neut. 87, eos. 2, bas. 0, linfociti 8, monociti. 3. Qualitativamente non si notano emazie ipercromiche. Non forme immature della serie rossa e della serie bianca. Non reticolociti.

Ricerche sullo stato emorragico:

Tempo di coagulazione: normale. Tempo di emorragia: alquanto prolungato, si arresta dopo 10 minuti. Comportamento del coagulo: si retrae come di norma. Fibrinogeno: 54 mmgr. ‰.

Prova del laccio: positiva (+++).

Prova del martello: positiva. La percussione esercitata sulle regioni clavicolari e tibiali dà luogo alla formazione di ecchimosi della grandezza di una moneta da due lire.

Prova di Hess e di Koch: negative.

L'inferma resta ricoverata in Clinica 16 giorni. Durante la degenza, si nota un costante aggravamento, lo stato di sopore si è reso sempre più evidente, il vomito continuo, accompagnato da frequenti scariche diarroiche. A tratti è comparso singhiozzo. A carico del cavo orale, oltre al persistere di lievi fatti emorragici gengivali, si nota una vera e propria stomatite, con formazione di numerose ulcerazioni. L'inf. presenta a tratti delle brusche, improvvise contrazioni di gruppi muscolari (sussulti tendinei), e contrazioni fini fibrillari dei singoli fasci, ben visibili al disotto della cute.

L'esame del fondo dell'occhio rileva i segni di una papillo-retinite albuminurica, di alto grado.

L'esame chimico del sangue, 7 giorni prima dell'obitus, dà i seguenti valori:

Azoto ureico: 6,20 ‰.

Indacano: mmgr. 320 per cento.

Reazione xantoproteica: ++++ (298).

L'emorragia uterina, diminuita d'intensità fin dai primi giorni, non si è più ripetuta. In corrispondenza degli arti inferiori specie alla radice delle coscie sono comparse numerose, nuove, piccole emorragie sotto forma di petecchie, di un colore rosso scuro, mentre le macchie ecchimottiche hanno assunto un colore tendente al giallognolo.

Le varie prove emorragiche ripetute, hanno dato valori pressochè identici a quelli notati all'inizio e cioè: tempo di emorragia leggermente prolungato. Segni del laccio e del martello: positivi. Tempo di coagulazione e retrattilità del coagulo: normali. Negativi i segni di Hess e di Koch.

Osservazione III. — Diagnosi: sclerosi renale (rene grinzo primitivo). Uremia cronica vera, da ritenzione.

Pal. Amalia, di anni 55, nata a S. Benedetto del Tronto, maritata, donna di casa. L'anamnesi famigliare e fisiologica non rileva note di particolare importanza. L'inferma che non ha avuto aborti, ha due figli viventi e sani. Anche l'anamnesi patologica remota si presenta negativa.

All'età di 40 anni, l'inf. notò l'improvviso cessare del ritmo mestruale mantenutosi fino allora del tutto normale. Questo fatto segnò l'inizio di una lunga serie di sofferenze che non l'hanno più abbandonata. Cominciò a provare vertigini, cefalea, localizzata specie alla regione della nuca, improvvisi rossori al volto, seguìti da sudorazioni che si ripetevano più volte durante la giornata. Il sonno divenne irrequieto, e mentre per il passato era stata sempre tranquilla, cominciò a provare un senso inspiegabile di agitazione. Visitata per questi disturbi da un sanitario le venne riscontrata un'alta pressione arteriosa: 280 di Mx., 160 di Mn. Sottoposta ad un generoso salasso, ad un rigoroso riposo in letto, ad una dieta severa e ad una cura ipotensiva, l'inf. trasse di queste norme dietetiche e medicamentose notevole vantaggio, i cui effetti non durarono però a lungo, perchè sebbene con minore intensità, che sull'inizio, le manifestazioni morbose si ripresentarono, accompagnandosi a volte a senso di oppressione alla regione cardiaca, a

palpitazione, ad affanno, che insorgeva specie nelle ore notturne. L'inf. veniva anche colpita, di frequente, da senso di freddo e da formicolii localizzati alle mani e agli arti inferiori. Questo complesso di manifestazioni morbose è durato, con periodi di esacerbazione e di remissione, fino a circa un anno fa. La pressione arteriosa più volte controllata, ha dato in questo periodo, valori medi di 260 di Mx., 150 di Mn.

Le urine mantenutesi nella quantità normale, presentavano tracce di albumina, modica cilindruria, con peso specifico ben conservato.

Da circa un anno le condizioni dell'inferma sono notevolmente peggiorate. Ha cominciato a provare un senso di profonda stanchezza, di inappetenza, di malessere generale, di malumore inesplicabile e mentre per il passato l'inf. presentava un buon colorito ha cominciato ad impallidire, a dimagrare, tanto da perdere in 5-6 mesi, circa 12 kg. di peso. La cefalea che prima era a crisi è ora divenuta continua e si accompagna a vomito, a volte alimentare, a volte a digiuno. La vista si è notevolmente indebolita e le urine, che prima erano scarse sono divenute assai abbondanti tanto da costringerla la notte, ad alzarsi 5-6 volte. In questi ultimi due mesi le sue condizioni si sono ancora più aggravate, il senso di astenia è divenuto invincibile, da costringerla a stare gran parte della giornata in letto, la ripugnanza per il cibo ostinata, il vomito continuo, il dimagramento ed il pallore si sono ancora più accentuati e, a dire dei parenti, l'inferma ha mutato carattere divenendo collerica, irascibile, a volte violenta.

Per il suo continuo peggiorare entra in Clinica il 6 maggio 1929.

Obbiettivamente si nota: donna di costituzione scheletrica regolare, profondamente denutrita. Marcatissimo pallore della cute e delle mucose, con un peculiare colorito pallido-grigiastro, diffuso specie al volto. Sulla cute si notano chiazze ecchimotiche di grandezza variabile tra una moneta da due a venti lire, localizzate al dorso e al sacro. Numerose piccole emorragie sono evidenti al petto e agli arti inferiori, disposte simmetricamente, alcune isolate, altre confluenti, di colore rosso-scuro. L'esame dell'apparato respiratorio rivela, in corrispondenza della base destra, numerosi sfregamenti, localizzati posteriormente e sotto l'ascella. Il cuore assai aumentato di volume in tutte le sue sezioni, deborda a destra di due dita dalla marginale dello sterno: il margine superiore sinistro raggiunge quasi la 2ª costa. La punta si delimita alla 6ª costa sulla linea ascellare anteriore. Fascio sopracardiaco debordante tanto a D. che a S. di circa un dito. L'aorta si palpa nettamente al giugulo ove si vede anche pulsare. All'ascoltazione: toni cardiaci mal distinguibili per la presenza di numerosi sfregamenti, rudi che si ascoltano su tutta la regione cardiaca; tuttavia sul focolaio aortico si percepisce un intenso rumore di soffio sistolico, seguìto da un secondo tono rinforzato e metallico. Arterie carotidi sollevate e pulsanti. Arterie brachiali, radiali e temporali tortuose e dure. Polso di aumentata frequenza (120), a volte aritmico per extrasistoli, di aumentata pressione. Pressione arteriosa: Mx. 268, Mn. 150 (Riva Rocci).

Esame dell'addome: intensamente meteorico e leggermente dolente in corrispondenza dei vari quadranti. Non segni di versamento. Negativo l'esame degli organi ipocondriaci.

L'esame del sistema nervoso non rileva fatti di particolare importanza all'infuori di una accentuata miosi pupillare, di una netta iperestesia cutanea, specie tattile, di una esagerata reattività dei riflessi tendinei e cutanei.

L'esame del fondo dell'occhio mostra una grave e diffusa neuroretinite albuminurica, con numerose emorragie recenti, a fiamma di candela.

Esame delle urine: quantità media: 1600-1800 cmc. Peso specifico: 1004. Albumina: 1,80 per mille. Sedimento: numerosi cilindri jalino-granulosi. Numerose emazie.

Esame chimico del sangue: Azotemia (azoto ureico), 5,20 per mille. Indacano: mmgr. 360 per cento. Reazione xantoproteica: ++++ (320).

Esame emocromocitometrico: Gl. rossi 1.200.000. Indice emoglobinico 0,83. Globuli bianchi 4260. Piastrine 60.000. Formula leucocitaria: gran. neutr. 85, eosin. 2, bas. 0, monociti 4, linfociti 9. Qualitativamente non si notano forme immature della serie rossa nè della serie bianca. Non emazie a reazione granulo-filamentosa. Non macrociti ipercromici.

Reazione di Wassermann: negativa.

Prove atte a porre in evidenza uno stato emorragico:

Tempo di coagulazione: normale. Fibrinogeno: 52 mmgr. ‰. Tempo di emorragia: notevolmente prolungato (si arresta dopo 20 minuti). Comportamento del coagulo: la retrazione del coagulo avviene solo parzialmente e tardivamente (dopo 24 ore).

Prova del laccio (+++).

Prova del martello: positiva. Alla percussione esercitata sulle clavicole, sullo sterno, sulle tibie, segue la formazione di macchie ecchimotiche.

Prove di Hess e di Koch: negative.

Nei dieci giorni di degenza in clinica, si nota un continuo ed inesorabile aggravarsi dello stato della malata, che in ottava giornata entra in coma.

L'esame chimico del sangue ripetuto il giorno 14 maggio dà i seguenti valori: Azotemia: 5,80 ‰. Indacano: mmgr. 380 per cento. Reazione xantoproteica: ++++.

Dal lato emorragico si nota la comparsa di nuove vaste ecchimosi alla regione del dorso, in corrispondenza della cute che sovrasta sporgenze ossee (scapole, colonna vertebrale, sacro) e di una nuova gittata di piccole emorragie puntiformi, sulla cute del torace.

Le varie prove emorragiche non danno valori essenzialmente diversi da quelli registrati, mantenendosi sempre la ritardata e parziale retrattilità del coagulo.

Exitus il giorno 16 maggio 1929.

L'esame necroscopico, conferma la diagnosi clinica, dimostrando reni straordinariamente ridotti di volume, con capsula aderente, con superficie esterna finemente granulosa, di colorito rosso scuro, in alcuni tratti, grigio-giallastro. Istologicamente si notano processi di atrofia intensamente diffusi a carico dei glomeruli e dei tubuli, con sostituzione reattiva connettivale, ugualmente generalizzata. Aterosclerosi grave e diffusa delle piccole e medie arterie.

Gli esami istopatologici del midollo osseo, dimostrano una predominanza del midollo osseo grasso in rapporto al midollo rosso, normalmente funzionante. Questo è ridotto a scarsi focolai, localizzati nelle ossa corte e a tratti nelle regioni epifisarie. L'esame istologico di queste zone mostra un midollo con caratteristiche istologiche dei vari tipi cellulari, pressochè normali.

In tutte e tre le malate, lo studio del ricambio emoglobinico (resistenza globulare, bilirubinemia a reazione indiretta, eliminazione giornaliera dell'urobilina e del bilinogeno fecale) non ha dimostrato la esistenza di una iperemolisi.

Osservazione IV. — Riguarda un gruppo di 10 malati, affetti alcuni da glomerulonefrite acuta diffusa (6 casi), altri da nefrite cronica al 3° stadio, a rene ancora parzialmente sufficiente (4 casi).

Nei primi l'acuta malattia renale si accompagnava ad iperazotemia (azoto ureico), anche elevata (0,80-2,10 per mille), ma transitoria, legata a periodi d'intensa oliguria, cessata infatti, con il ripristinarsi di una normale diuresi, con buona capacità del rene a concentrare, anche nei periodi di maggior oliguria (1020-1028).

In questi infermi, in cui non abbiamo mai osservato manifestazioni cliniche uremiche, il quadro ematologico era del tutto normale in 4 di essi, in 2 appena accennata, una lievissima oligocitoemia e oligocromoemia. Dal lato ematochimico, indacano e reazione xantoproteica: normali.

Il secondo gruppo (4 casi) riguardava individui affetti da rene grinzo secondario, in periodo ancora, di relativa sufficienza renale. In alcuni con iperazotemia transitoria (2 casi: 0,80-1,30 per mille), legata a deficienze momentanee dell'apparato cardio-vascolare, con diminuzione passeggera della compensatrice poliuria coatta. Negli altri due casi, con aumentati valori dell'azoto ureico (rispettivamente 1,30-1,40 per mille), non transitori, ma stabilizzati, espressione di una iniziale insufficienza renale. In tutti e quattro gli infermi ancora lontani dall'exitus, non abbiamo rilevato nessuna delle manifestazioni cliniche dell'uremia cronica vera da ritenzione, e non abbiamo riscontrato alterazioni del quadro ematologico di qualche significato, limitate se presenti, a lievissima eritropenia e oligocromoemia, con indacanemia e reazione xantoproteica normali.

In tutti i casi, tanto nelle forme acute che croniche, non abbiamo mai osservato manifestazioni emorragiche e le prove atte a svelare uno stato emorragico in atto o latente (tempo di coagulazione, quantità del fibrinogeno, comportamento del coagulo, tempo di emorragia, prova del laccio, del martello di Hess, di Koch, numero delle piastrine), si sono comportate come di norma.

I dati e gli elementi emersi dallo studio e dall'osservazione dei nostri malati, possono essere schematicamente, così riassunti:

1) in individui affetti da affezioni renali, è dato osservare l'insorgenza di una sindrome emorragica, caratterizzata da manifestazioni cutanee (petecchie, macule, ecchimosi) e mucose (epistassi, gengivorragie, metrorragie), del tutto uguali alle manifestazioni emorragiche osservabili in altre eneità morbose;

2) le manifestazioni emorragiche, sono state da noi osservate unicamente, in nefropazienti che presentavano la peculiare e caratteristica sintomatologia dell'urina cronica vera, da ritenzione, nella pienezza delle sue manifestazioni cliniche;

3) lo stato uremico (uremia cronica vera), secondario a nefrite cronica e a sclerosi renale primitiva, era caratterizzato dal lato ematochimico, oltre che da ritenzione azotata (azoto ureico) sempre di alto grado, da elevati valori dell'indocanemia e da alta positività della reazione xantoproteica.

Coesisteva inoltre uno stato anemico grave, caratterizzato da oligocitoemia, oligocromoemia, indice emoglobinico inferiore o vicino all'unità, modica leucocitosi, più raramente leucopenia, con neutrofilia e linfopenia. Assenza di forme ipercromiche e immature della serie rossa e della serie bianca. Numero di piastrine leggermente inferiore alla norma, notevolmente diminuite in un caso (oss. 3ª). Non emazie granulofilamentose. Non segni di iperemolisi;

4) le varie prove atte a rilevare uno stato emorragico, latente o in atto hanno dato i seguenti risultati:

Tempo di coagulazione, normale.

Quantità del fibrinogeno, come di norma.

Normale la retrattilità del coagulo, fatta eccezione di un caso nel quale coesisteva notevole piastrinopenia (oss. 3ª).

Tempo di emorragia, modicamente prolungato (da 8-10 minuti), notevolmente prolungato nel caso 3° (20 minuti).

Prove del laccio e del martello, positive con intensità diversa.

Negative le prove di Hess e di Koch.

5) In individui affetti da glomerulo nefrite acuta diffusa o da nefrite cronica, con iperazotemia transitoria in alcuni casi stabilizzata in altri ma sempre senza alcun sintoma dell'uremia cronica vera, da ritenzione e lontani dall'exitus, con un quadro ematologico in alcuni normale, in altri con anemia appena abbozzata, senza note particolari, con indacanemia e reazione xantoproteica normali, non abbiamo mai rilevata la comparsa di manifestazioni emorragiche cutanee o mucose e le varie prove atte a svelare uno stato emorragico in atto o latente, hanno dato valori del tutto normali.

Schematicamente riassunti i dati e gli elementi rilevati, dobbiamo delucidare attraverso quale meccanismo, nell'uremia cronica vera, si determina il fenomeno emorragico.

Se esaminiamo i risultati delle varie prove, l'emorragia nei casi osservati non può mettersi in rapporto con un alterato processo di coagulabilità del sangue, normale comportandosi in tutti casi, il tempo di coagulazione e la quantità del fibrinogeno. Tuttavia è necessario ricordare che se questo fattore si è dimostrato negativo nei nostri infermi e in osservazioni di altri AA. (Fieschi), nell'uremia, ritardi del tempo di coagulazione, sono stati osservati da Fuchs; e Hass, Achard, Ornstein, Halverson, Mozler, Bergeim, De-

nis e Olson trovarono una diminuzione del calcio, che Becker spiega come legata a ritenzione di acido ossalico, con formazione di ossalato di calcio.

La positività, al contrario, delle prove di emorragia, del laccio, del martello, la cui genesi da quanto abbiamo esposto sulle porpore emorragiche, si tende a mettere in rapporto essenzialmente con alterazioni vascolari e per il tempo di emorragia anche con uno stato piastrinopenico, fa ritenere che l'elemento vascolare, abbia la maggiore importanza, nel determinismo del suo fenomeno emorragico.

Le piastrine, in due dei nostri casi, erano di numero inferiore alla norma, tale però da non poter assumere particolare importanza. In una malata, al contrario (osservazione 3ª) nella quale lo stato anemico era caratterizzato da eritropenia, leucopenia e piastrinopenia intensa (60.000), abbiamo notato dal lato clinico, una maggiore intensità dei fenomeni emorragici, una maggiore durata del tempo di emorragia (20 minuti), una ritardata e parziale retrattilità del coagulo, prova comportatasi come di norma, negli altri due infermi. Questa osservazione ha interesse nel senso di confermare il concetto che nel meccanismo produttore dell'emorragia intervengano più fattori, e che le varie prove siano legate non ad un solo elemento patogenetico, ma rappresentino, pur con intensità diversa, la risultante dei due fattori fondamentali, l'ematico e il vascolare. La scarsa retrattilità del coagulo, considerando il fenomeno come legato ad una enzima, la retrattina elaborato dalle piastrine, trova nel caso esposto la sua spiegazione, nell'elemento piastrinopenico.

Concludendo ci sembra di poter affermare, che gli stadi emorragici osservati nell'uremia cronica siano essenzialmente legati ad alterazioni vascolari capillari diffuse, senza poter escludere che intervengano in particolari condizioni anche altri fattori, quale la piastrinopenia e una turbata coagulabilità del sangue.

Delucidato il meccanismo più probabile, attraverso il quale si determina il fenomeno emorragico resta da stabilire quale ne sia la causa o le cause provocatrici. Per rispondere a questo quesito è necessario riassumere e brevemente ricordare le attuali conoscenze sull'essenza dell'uremia cronica vera da ritenzione, e su sindromi collaterali, ad es. i gravi stati anemici, che ad essa possono accompagnarsi.

Alle antiche concezioni, che con un indirizzo che si potrebbe chiamare unicista, attribuivano a questa o a quella sostanza ritenuta nel sangue o nei tessuti, la causa unica della sindrome uremica, si è sostituita attualmente una concezione pluralistica, eclettica, che considera la sindrome uremica come la risultante di uno stato tossico complesso, d'ordine chimico e fisico-chimico, dovuto alla ritenzione di prodotti tossici numerosi non potuti eliminare dal rene malato, cui si aggiunge una tossiemia legato alla insufficienza funzionale di altri organi ed emuntori (fegato), profondamente alterati nei loro fenomeni biologici dalla primitiva e concomitante insufficienza renale. Sindrome umorale quindi complessa dovuta ai componenti della ritenzione azotata e precisamente all'azoto ureico e non ureico (indicano, creatina, creatinina, xantina, ipoxantina, leucina, tirosina, ed altri amino-acidi) costituenti nel loro insieme l'azoto incoagulabile. L'azoto non ureico può nelle fasi avanzate e terminali dell'uremia vera costituire secondo alcuni autori il 40 % ed anche valori più elevati dell'azoto incoagulabile, coincidendo il suo aumento coll'aggravarsi irreparabile della fenomenologia morbosa.

Le cause dell'aumento finale dell'azoto non ureico sono molteplici, aumento del consumo di proteine endogene per il fabbisogno energetico dovuto al digiuno, al vomito, e alla diarrea, e sopratutto un vero stato di autolisi tossica dei tessuti (Volhard) che conduce ad una distruzione delle proteine dei tessuti con liberazione di prodotti di incompleto metabolismo (Nonnenbruch, Mannaberg, Barlocco, Maragliano). L'ammoniaca in condizioni di uremia vera non è stata riscontrata aumentata nel sangue, probabilmente per la deficiente ammoniogenesi renale (Cipriani, Pinolini, Valle, A. Gualdi).

L'aumento dell'azoto incoagulabile del sangue si accompagna di regola ad una diminuzione della riserva alcalina, che può presentare gradi diversi, intensi nelle forme gravi. A questo stato di acidosi vengono legati alcuni sintomi dell'uremia vera, quali lo stato di sopore, la dispnea « sine materia », che non trova giustificazione nello stato fisico dell'apparato respiratorio e cardiaco, presente al riposo ed esacerbantesi dopo piccoli sforzi, legata all'iperventilazione polmonare, meccanismo riparatore che tenderebbe a combattere lo stato acidotico. Anche il respiro profondo di Kusmaull, osservabile negli uremici, sarebbe dovuto ad una azione dello stato acidotico sul centro bulbare del respiro, analogamente a quanto avviene nel precoma e coma diabetico. Alla presenza nel sangue di acidi organici ed inorganici si aggiunge una alterazione della quantità e dei rapporti dei singoli elementi minerali del siero (disionia), che a sua volta aggrava l'acidosi. Si osserva il più frequentemente una forte diminuzione del catione calcio (Zondeck, Petow, Siebert) che può giungere fino a 4-5 mm. per cento, mentre il catione potassio è notevolmente aumentato. Degli anioni sono aumentati, in generale nel siero, gli anioni fosforico e solforico, mentre il cloro nelle fasi finali presenta spesso una forte diminuzione (Cipriani e Molfese, Noguchie, Collwitzer, Nelken e Steiniz, Peabody, Van Slycke, Cullen, Labbè, Delore, Violle).

Particolare importanza hanno assunto in questi ultimi tempi gli studi di Becher, sull'aumento nel siero di sangue dei corpi aromatici, derivati dalla putrefazione intestinale. Becher e Litzner hanno potuto dimostrare che nell'insufficienza renale la fenolemia è aumentata, e che nei casi gravi compare prima dei fenomeni uremici e dell'iperazotemia. Questi corpi aromatici si formano nell'intestino e rappresentano il prodotto finale della putrefazione microbica degli alimenti proteici. Le proteine attaccate dai fermenti digestivi dello stomaco, pancreas, e intestino (pepsina, tripsina, erepsina) si trasformano in polipeptidi complessi che scindendosi formano i peptoni, dai peptoni per ulteriore scissione si formano gli amino-acidi. L'azione dei batteri dell'intestino si esplica con la fermentazione a carico dei carboidrati e la putrefazione a carico delle proteine.

La putrefazione a carico di queste ultime dà luogo a sviluppo di fenolo, indolo, scatolo, cresolo, ossiacidi aromatici per demolizione dei gruppi aromatici delle proteine; sono questi composti che assorbiti in parte attraverso il sistema portale giungono al fegato ove sono ossidati e coniugati con acido solforico e con acido glicuronico. Questi processi di ossidazione e combinazione che avvengono nel fegato, hanno lo scopo di rendere meno tossiche le sostanze così assorbite (azione disintossicante epatica). Il fenolo infatti, combinandosi con lo zolfo proveniente dalla disassimilazione dell'albumina, forma gli acidi fenilsolforico e cresilsoforico (sostanze solfo-coniugate) e l'eccedenza di questi corpi si combina con l'acido glicuronico formando gli acidi fenil e cresilglicuronico. Tutti questi acidi sono allora eliminati con le urine

sotto forma di sali alcalini. Se il rene presenta un grado d'insufficienza più o meno completo, si ha una ritenzione e aumento di queste sostanze nel sangue, con fenomeni generali e particolari di natura tossica. Becher ha visto che nel sangue e in altri liquidi si può con la reazione xantoproteica dopo dealbuminizzazione, mettere in evidenza composti aromatici che distingue in due gruppi: uno insolubile in etere e contenente azoto (amino-acidi aromatici) ed un altro solubile in etere dopo idrolisi e non contenente azoto (fenoli, cresoli, ossiacidi aromatici). Nell'insufficienza renale esistono entrambi questi gruppi aumentati e specialmente quelli solubili in etere. Da ciò deriva l'importanza della reazione xantoproteica come prova dello stato d'insufficienza renale. Una reazione xantoproteica alta è indice di uremia vera e infausta a breve scadenza. Il suo rapido ridursi, è seguito altrettanto rapidamente, anche se in contrasto con altri dati di laboratorio, da miglioramento reale delle condizioni dell'infermo, come può rilevarsi in casi di uremia da lesione renale acuta, che volga a guarigione (Becher, Volterra). Il fenolo nel il suo progressivo e rapido accentuarsi, costituisce un elemento di prognosi sangue normale non si trova o se è presente lo è sempre in piccolossima quantità (20 mmgr. per mille); nell'insufficienza renale grave, questa cifra può essere superata anche di molto.

Queste ricerche dimostrano come la complessa sindrome umorale dell'uremia vera, nella fase avanzata e terminale, sia dovuta non solo ad insufficienza funzionale del rene, ma anche ad insufficienza di altri organi ed emuntori e sopratutto del potere disintossicante del fegato, che non riesce più ad abbinare all'acido solforico e glicuromico, fenoli, cresoli e ossiacidi aromatici, derivati dalla decomposizione intestinale delle albumine, rendendoli in tal modo inoffensivi per l'organismo, presenti, al contrario, non coniugati nel sangue e nei periodi terminali anche nel liquor degli uremici cronici. Il rapido ed intenso aumento delle sostanze aromatiche nel sangue nelle ultime fasi dell'uremia, secondo alcuni AA., è dovuto oltre che ad una diminuzione dei poteri di svelenamento dell'organismo (fegato), ad una produzione tumultuosa di corpi aromatici, formatisi direttamente dalle proteine dell'organismo, per distruzione tossica di esse e liberazione di grosse molecole aromatiche azotate e non azotate.

Nei nefritici è dato rilevare uno stato anemico con caratteri ed intensità variabili, a seconda del tipo della lesione renale. Fatta astrazione delle forme acute di glomerulo-nefrite, nelle quali si possono e non costantemente, rilevare anemie di lieve grado, a carattere tipicamente secondario, con numero di gl. rossi oscillanti sui 4.000.000, è nelle forme croniche di nefrite, accompagnate dalle tipiche manifestazioni cliniche dell'uremia cronica vera da ritenzione, che è dato osservare stati anemici che possono raggiungere i più alti gradi, e possono di per sè aggravare notevolmente le condizioni generali, conducendo a morte i malati, in brevissimo tempo. L'anemia in tali casi può rivestire il tipo ipocromico, anemolitico, arigenerativo, con note di aplasia o di ipoplasia mieloide non sempre presenti istologicamente, o può presentarsi con valore globulare superiore alla norma, rivestendo il tipo perniciosiforme, presenti a volte segni d'iperemolisi più o meno manifesti (Diena, Aubertin). Volterra negli ultimi periodi d'insufficienza renale assoluta, ha rilevato un quadro ematico, caratterizzato da oligocitoemia con valore globulare superiore all'unità e macrocitosi, leucocitosi neutrofila e linfopenia assoluta. Griva, in malati affetti da nefrite cronica ha notato oligocitoemia, con diminuzione proporzionale, più spesso accentuata dell'emoglobina, con

indici di colore uguali, vicini all'unità, più spesso inferiore, scarsa aniso e poichilocitosi, mai ipercromia, non aumento dei reticolociti, non policromatofilia, nè basofilia. Numero dei gl. bianchi pressochè normale con tendenza alla neutrofilia, e in alcuni casi con un certo grado di eosinofilia, relativa e spesso anche assoluta. Assenti le forme immature, sia della serie rossa che della serie biancha, non iperemolisi. Per quanto riguarda la distinzione in anemie ipocromiche e perniciosiformi, Griva ritiene in base alle sue osservazioni, che le varietà di anemia, che accompagnano uno stato nefritico non debbano essere considerate come anemie diverse, ma come gradi diversi, della stessa forma morbosa. A riprova di questo concetto cita casi, in cui un anemia a tipo ipocromico divenne, ad un certo momento, ipercromica e viceversa. Il diverso comportamento del valore globulare, lo ritiene legato alla presenza a volte, non di forme ipercromiche, ma di macrociiti normalmente colorati, espressione del diverso modo di reagire del midollo osseo, di fronte alle cause anemizzanti, che non potendo esplicare la sua attività dal lato quantitativo, la esplica qualitativamente, immettendo in circolo, elementi più grandi della norma, che a parità di numero contengono più emoglobina, in quantità assoluta, degli elementi normali. Si tratterebbe, in altre parole, di una macrocitosi normocromica, compensatrice

Anche nei nostri infermi (come abbiamo ricordato), è stato rilevato uno stato anemico grave, caratterizzato da oligocitoemia, oligocromoemia, indice emoglobinico inferiore o vicino all'unità, leucocitosi modica, in un caso leucopenia, neutrofilia e linfopenia; modica diminuzione del numero delle piastrine, intensa in una osservazione. Non reticolocitosi, non forme ipercromiche, non forme immature della serie rossa, nè della serie bianca. Non segni d'iperemolisi.

Ricordate le attuali concezioni sulla genesi dell'uremia cronica vera, da ritenzione e le note fondamentali degli stati anemici che ad essa possono assodarsi, occorre precisare, per quanto è possibile, i rapporti che intercedono fra stato uremico, anemia, e sindromi emorragiche.

Alcuni autori (Aubertin e Jacoel, Lemierre, Widal, Pasteur, Vallery Radot), in base all'osservazione che stati anemici di una certa intensità, coincidono con aumentati valori dell'urea del sangue, hanno avanzato l'ipotesi che l'anemia sia in relazione con la ritenzione di questa sostanza nel sangue. Questa ipotesi non trova però conforto nell'osservazione di altri ricercatori. M. Volterra, in infermi affetti da sola ritenzione di azoto ureico, anche elevata, senza le manifestazioni cliniche dell'uremia vera, non ha osservato modificazioni evidenti del quadro ematico, e così pure Gherardini non ritiene che vi siano relazioni tra anemia e ritenzione delle sostanze azotate. Lo stesso Aubertin, in un successivo studio, nega che la genesi dell'anemia abbia rapporti con l'aumento dell'urea, dell'azoto incoagulabile e della creatinina.

Interessanti ci sembrano a questo proposito le nostre osservazioni d'infermi affetti da glomerulo nefrite acuta diffusa, con iperazotemia anche elevata (fino a gr. 2,10 per mille) ma transitoria, senza alcuna manifestazione clinica uremica, con intensa oliguria, con peso specifico ancora buono (1020-1025), in cui l'iperazotemia rapidamente tornava alle cifre normali con il ripristino della diuresi, malati nei quali abbiamo rilevati quadri ematologici del tutto normali, alcune volte con oligocitoemia e oligocromoemia appena accennate, da riferire in gran parte alle severe restrizioni dietetiche. Anche in individui affetti da rene grinzo secondario, non abbiamo rilevato che stati anemici che di lievissima entità, anche in periodi nei quali, per una

diminuzione della benefica e riparatrice poliuria coatta, compensatrice della perduta capacità del rene a concentrare e legata a transitorie deficienze cardio-vascolari, il tasso dell'azoto ureico del sangue si presentava notevolmente elevato (gr. 0,80-1,30 per mille), assente però presentandosi ogni espressione clinica di natura uremica. Anche in nefropatici cronici (rene retratto secondario), in stadio azotemico, ma ancora non uremici e lontani dall'exitus, non abbiamo riscontrato alterazioni di qualche significato del quadro ematologico, limitate, se presenti ad una lievissima eritropenia ed oligocromoemia da riportare in gran parte, come nelle forme acute, alle cospicue limitazioni alimentari e al genere di vita.

In tali casi, tanto nelle forme acute che croniche, non abbiamo mai osservato, manifestazioni emorragiche, e le prove atte a svelare uno stato emorragico in atto o latente, hanno dato risultati negativi.

Becher ritiene che l'anemia sia dovuta all'azione tossica esercitata dai fenoli e dai fenol-derivati sul midollo delle ossa, e così pure Volterra, riporta all'accumulo delle sostanze aromatiche e specialmente all'aumento dei corpi fenolici, l'anemia grave osservabile negli uremici da rene grinzo, in fase avanzata, le cui note ematologiche abbiamo sopra ricordato. A conforto di questa concezione patogenetica, depongono ricerche sperimentali, essendosi potute riprodurre negli animali di laboratorio, avvelenati con corpi fenolici, paracresolo, ossiacidi aromatici, attraverso un lungo periodo di tempo, quadri ematici assai simili a quelli osservati nell'uomo (Volterra, Ciaranfi) o con note alquanto diverse, usando come sostanza tossica l'indolo (Basergo).

Altri AA. riportano le alterazioni ematiche dei nefritici, ad una emolisi di natura tossica (Aubertin, Fieschi). Se questo meccanismo può intervenire in casi particolari, non può essere considerato come l'abituale processo patogenetico, presentandosi lo studio del ricambio emoglobinico nella più gran parte dei nefritici, non aumentato (Ceconi, Grignani, Ghererdini, Beker), come pure dimostrano le nostre osservazioni.

Griva in base alle sue osservazioni, dalle quali risulta esserci un diretto rapporto tra grado di anemia ed entità dei fenomeni d'insufficienza renale, attribuisce al complesso delle alterazioni che costituiscono lo stato d'insufficienza, la causa vera delle anemie nefritiche, che agirebbe in via tossica, inibendo la funzione eritropoietica del midollo osseo e forse anche la piastrinogenesi, mentre interesserebbe meno la leucopoiesi. Da questo il carattere ipoplasico o in qualche caso arigenerativo delle anemie nefritiche. È dunque, solo nell'uremia cronica vera, clinicamente conclamata ed affermata e la cui patogenesi abbiamo veduto essere legata ad un complesso stato tossico, costituito dal sommarsi di più fattori, alcuni dei quali compaiono tumultuosamente nelle fasi avanzate, che possono comparire sindromi collaterali anemiche o emorragiche gravi, capaci di assumere per la loro intensità e particolare espressione, un decisivo valore sull'ulteriore decorso della malattia.

A spiegare la genesi delle sindromi emorragiche, osservabili nell'uremia cronica vera, è assai probabile, che possa invocarsi lo stesso processo patogenetico.

Se ci riportiamo ai dati rilevati nei nostri malati, ci sembra non poco importante la constatazione, che il fenomeno emorragico ha sempre coinciso con uno stato anemico grave, che l'emorragia è sopravvenuta in infermi in stato d'insufficienza renale assoluta, accompagnata dalle caratteristiche turbe del quadro uremico nella pienezza delle loro manifestazioni sintomatiche, e con uno stato tossico di complessa natura, caratterizzato da elevati valori

dell'azoto ureico, da iperindacanemia, di alta positività della reazione xantoproteica.

E possibile quindi attribuire al complesso delle modificazioni umorali, d'ordine chimico e fisico-chimico, che secondo le vedute più moderne sono espressione dell'insufficienza renale e per riflesso anche di altri emuntori (per es. fegato), la causa, che agendo sull'endotelio vasale capillare provoca il fenomeno emorragico, come agendo sul midollo delle ossa, attraverso alterazioni istologiche o funzionali, determina l'anemia.

Non può escludersi che in particolari casi, come dimostra la nostra osservazione (N. 3), nei quali coesista un'intensa piastrinopenia, l'elemento trombopenico faccia sentire anche il suo peso, nel determinismo del fenomeno emorragico.

Conclusioni.

1) Nell'insufficienza renale assoluta, caratterizzata clinicamente dalla tipica sintomatologia dell'uremia cronica vera, da ritenzione, è possibile osservare stati anemici gravi e manifestazioni emorragiche, sia cutanee che mucose.

2) Lo stato anemico grave, che può rivestire varietà e gradi diversi, ha presentato nelle nostre osservazioni, il tipo ipocromico, arigenerativo, con oligocitoemia, oligocromoemia, indice emoglobinico inferiore o vicino all'unità, leucocitosi modica, con neutrofilia e linfopenia. Numero delle piastrine alquanto diminuito, intensa trombopenia in un caso, nel quale coesisteva contemporanea eritro- e leucopenia, con note istopatologiche midollari, di mielosi a tipo ipoplastico. Assenza di forme immature della serie rossa e bianca. Non emazie con sostanza granulofilamentosa. Non segni d'iperemolisi.

3) Lo stato emorragico, oltre che dalle manifestazioni cliniche a carico della cute e delle mucose, era caratterizzato da normale comportamento del tempo di coagulazione, da normale quantità del fibrinogeno, da prolungamento del tempo di emorragia, da positività delle prove del laccio e del martello, da negatività delle prove di Hess e di Koch. La retrazione del coagulo, normale in tutti i casi, era ritardata ed incompleta in una osservazione, in cui coesisteva intensa piastrinopenia.

4) In base al comportamento delle varie prove, la sindrome emorragica si può ritenere essenzialmente legata a lesioni vasali capillari diffuse, non escludendo che in casi particolari, l'elemento ematico possa concorrere a provocare il fenomeno morboso.

5) Al complesso delle modificazioni umorali, d'ordine chimico e fisico chimico (iperazotemia, iperindacanemia, ritenzione di sostanze aromatiche, acidosi, disionia), che secondo le vedute moderne costituiscono lo stato tossico dell'uremia cronica vera, legata non solo all'insufficienza assoluta del rene, ma per riflesso, anche all'insufficienza di altri organi (fegato), va riferita la causa, che agendo sul midollo delle ossa, attraverso alterazioni istologiche o funzionali, provoca l'anemia, e colpendo il sistema vasale capillare, le manifestazioni emorragiche.

6) A conferma di questa concezione l'A. riporta l'osservazione di nefropatici (10 casi), con aumento variabile dell'azoto ureico del sangue, ma senza alcun segno clinico, caratteristico, dell'uremia cronica vera da ritenzione, senza le peculiari alterazioni ematochimiche dell'insufficienza renale assoluta, malati azotemici, quindi, e non uremici, nei quali non furono rilevati che stati anemici di lievissima entità, alcune volte assenti, non manifestazioni

emorragiche, e in cui le varie prove, atte a rilevare uno stato emorragico in atto o latente, si comportarono in maniera del tutto normale.

RIASSUNTO.

L'A., ricordate le moderne concezioni sulle diatesi emorragiche, sull'uremia cronica vera da ritenzione, e sulle anemie osservabili nel corso di stati nefritici diversi, riferisce il risultato delle sue osservazioni, praticate su di un gruppo di nefropazienti, giungendo, in base ai dati rilevati, alla conclusione che, perchè si producano stati anemici gravi e manifestazioni emorragiche, è necessario che sia presente, con maggiore o minore ricchezza di sintomi, il quadro clinico dell'uremia cronica vera, espressione di uno stato d'insufficienza renale assoluta, caratterizzato dal lato ematochimico, da un grave e complesso stato tossico di natura chimica e fisicochimica, provocatore, sia dei gravi stati anemici che delle manifestazioni emorragiche. Queste ultime, attraverso il comportamento delle varie prove, l'A. mette in rapporto essenzialmente, con lesioni vascolari, capillari diffuse.

BIBLIOGRAFIA.

Ascoli M., Serio F. Trattato Ital. di Med. Int., Soc. Ed. Lib., vol. 2, pag. 339.
Baserga. Giornale di Clin. Med., 1923, fasc. XV.
Becher E. e Taglich H. Zentr. f. inn. Med., 1929, n. 16.
Becher E. e Koch F. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1925, vol. 148, f. 1-2.
Becher E. Münch. med. Woch., 1930, n. 39.
Bizzarri U. Riv. crit. di clin. med., 1910, a. XI, n. 23, pag. 353.
Ceconi A. Clin. Med. Ital., 1905, n. 1.
Id. Minerva Med., 1925, n. 18.
Cipriani e Ferrero A. Arch. Soc. Med., 1927, vol. XLIX, f. 5.
Di Guglielmo. *Le porpore emorragiche.* Biblioteca Haematologica.
Fieschi A. Giorn. Clin. Med., 1932, a. VIII, f. 13, pag. 618.
Frank. Berl. Klin. Woch., 1915, n. 18 e 19.
Galdi. Riforma Medica, 1926, n. 22.
Gamna C. Min. Med., 1926, a. XVII, n. 24.
Gherardini G. Ibid., 1925, a. XVI, n. 14
Glanzmann. Jahrb. f. Kinderheilk., 1916, 83, 4-5, pag. 271 e 369.
Grignani R. Arch. pat. e clin. med., 1921, vol. 1, pag. 48.
Griva L. Min. Med., a. XXIII, n. 45.
Griva L. e Yacoel. Presse méd., 1920, n. 47, 461.
Kaznelson. Klin. Woch., 1916, n. 46, pag. 1451.
Id. Zeitsch. f. Klin. Med., 1919, 87, 1, 133.
Labbé M. e Lortat J. Bull. de la Soc. d'Anat., 1903, p. 553.
Labbé M. e Salomon. Bull. et mém. de la Soc. des Hôp., 1904, p. 83.
Leschke. Deutsch. M. Woch., 1925, n. 33.
Litten. *Trattato* di Leyden e Klemperer.
Magnus. Med. Ges., Jena, 1923.
Massione. Giornale di Clin. Med., 1932, fasc. XVII.
Merklen e Minvielle. Bull. et mém. de la Soc. des Hôp., 1922, vol. 46, p. 1275
Moracchini M. *Trattato di Med. Int.*, vol. I.
Rondoni P. Biol. med., 1931, vol. VII, n. 1-2.
Roskam. Arch. inter. de Phys., vol. 20, 1917.
Schupher. Relazione XXXIX Congresso di Med. interna, ottobre 1933.
Schultz. Berl. Klin. Woch., 1910, n. 12.
Stephan. Münch. Med. Woch., 1920, n. 12.
Id. Ibid., 1920, n. 34.
Volterra M. Riv. Clin. Med., 1926, a. XXVII, p. 1-3-5.
Id. Ibid., a. XXIX, n. 12.
Id. Ibid., a. XXXIV, n. 12.
Zondek. Petew. Siebert. Zeit. f. Klin. Med., 1923, p. 129.

IV.

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Palermo.
Direttore: Prof. R. Colella.

Sul meccanismo di azione dell'autoemoterapia nell'emorragia cerebrale.

Dott.ri G. Rabboni e S. E. Gurrieri.

Affermata l'importanza pratica dell'autoemoterapia nella cura dell'emorragia cerebrale e dei suoi effetti, sulla quale recentemente il nostro maestro Rosolino Colella in un lavoro in collaborazione col dott. G. Pizzillo ha richiamato l'attenzione (1), un punto oscuro resta ancora da chiarire e cioè il meccanismo di azione di questa terapia.

Sono oramai ben note le conclusioni alle quali sono pervenuti gli Autori.

« In base allo studio di numerosi casi di traumi encefalici, di emorragie, « di trombosi ed embolie cerebrali, in periodi differenti del loro decorso, « perveniamo alle seguenti conclusioni principali:

« 1) Si può agire sul focolaio di emorragia cerebrale, per una derivazione « ancora indeterminata, e correggerne sempre in una sensibile misura, e « talvolta anche totalmente gli effetti, con le iniezioni intramuscolari del san- « gue del malato (autoemoterapia).

« 2) Il manuale operatorio delle iniezioni consiste nel prelevare 25 o 30 « centimetri cubici di sangue da una vena del braccio o anche del piede, e « nel reiniettarlo immediatamente e profondamente nella regione glutea del « lato sano. È utile di fare passare nella siringa, prima di pungere la vena, « alcuni centimetri cubici di una soluzione di citrato di sodio al 5 % per im- « pedire la coagulazione prematura del sangue.

« 3) Le iniezioni intramuscolari autoemoterapiche sono emostatiche e « sono utili nella cura della emorragia cerebrale e dei suoi effetti in tutti i « casi qualunque sia l'origine e la natura dell'emorragia, qualunque sia l'età « del malato e l'epoca dell'attacco. Il loro beneficio è in misura varia ma « è costante.

« 4) La guarigione — che presso certe menti passerà per qualche cosa « come di straordinario e paradossale — si osserva nei casi acutissimi, mas- « sime nei traumatismi del capo, in cui l'azione è dovuta ad una emorragia « cerebrale genuina. Gli effetti sono tanto migliori quanto più rapido è l'in- « tervento curativo.

« 5) L'autoemoterapia giova nella cura dell'emorragia cerebrale, prima, « durante e dopo l'*ictus*. Essa è indicatissima come cura preventiva nei casi « di ipertensione arteriosa, con condizioni ereditarie predisponenti; poi- « chè gli arteriosclerotici preannunciano sovente da lunga data l'*ictus*, con « vertigini, debolezza delle membra, tremori unilaterali delle estremità. Gli « effetti sono evitati o corretti immediatamente, in conseguenza della iniezio- « ne che abbassa bruscamente la pressione vasale intracranica.

« 6) Le iniezioni sanguigne permettono la diagnosi differenziale tra l'e- « morragia cerebrale propriamente detta e il rammollimento cerebrale. Seb- « bene l'emorragia cerebrale sia assai più frequente del rammollimento e

« che i prodromi siano sovente gli stessi, si possono distinguere perchè l'a-
« zione curativa è grande nei focolai di emorragia cerebrale, ed è nulla in
« quelli da rammollimento cerebrale.

« 7) Le teorie dell'autoemoterapia sono molteplici e indeterminate. Noi
« non conosciamo finora il meccanismo di azione delle iniezioni sanguigne
« sulla circolazione e le congestioni capillari in generale, e la scomparsa
« talvolta rapida dei loro sintomi. Poco importa però, nelle esperienze tera-
« peutiche, se la teoria che può avere servito da punto di partenza è esatta
« oppur no; l'essenziale di sapere è se vi è risultato pratico.

« Questo risultato pratico vi è indubbiamente nella cura dell'emorragia
« cerebrale e dei suoi effetti, sulla quale abbiamo richiamato l'attenzione ».

« Certamente vi è ancora una spiegazione da cercare, un punto oscuro da determinare. Non si può non riconoscere, tra l'iniezione di sangue e l'arresto dell'emorragia una relazione di causa e di effetto, pur non potendo dare una spiegazione sufficiente di questo fatto ».

Così affermano infine gli Autori suddetti, e da queste parole ha tratto origine il nostro lavoro che ha appunto lo scopo di chiarire il quesito da essi posto. Noi ci siamo prefissi di indagare il meccanismo di azione dell'autoemoterapia nell'emorragia cerebrale sotto due principali aspetti. Partendo dalla nozione dei fenomeni che si svolgono in generale in seguito all'introduzione massiva di antigeni globulari nell'organismo, e di quelli che si determinano in esso per l'apporto attraverso la via paranterale di sostanze proteiche in genere, abbiamo cercato di mettere in luce dei fatti che appunto dai suddetti fenomeni possono conseguire.

Per quanto riguarda il primo punto abbiamo pensato che l'introduzione nell'organismo di antigeni globulari, sia pure dello stesso individuo, possa destare l'elaborazione da parte di esso di anticorpi corrispondenti, cioè iso- ed autoemolisine, ciò che potrebbe avere il suo valore nel giuoco di azione degli effetti terapeutici; per questo abbiamo innanzi tutto indirizzato le nostre ricerche verso le indagini del potere iso- ed autoemolitico dei sieri degli emiplegici prima e dopo il trattamento autoemoterapico.

Per quanto concerne il secondo punto, considerato che in seguito all'autoemoterapia un perturbamento di ordine più strettamente biochimico deve svolgersi oltrechè immunitario, legato alle proteine introdotte paranteralmente, ci siamo rivolti anche alla ricerca di eventuali alterazioni dell'equilibrio biochimico e colloidoclasico, ma i risultati di queste ricerche saranno resi noti in una successiva nota.

Dalla letteratura riguardante il meccanismo di azione dell'autoemoterapia in generale questo non risulta ancora del tutto chiarito, e la teoria che è più accettata, come diremo in seguito, è quella *colloidoclasica*. In proposito desideriamo fare un rapido cenno sui dati finora messi in luce e le teorie emesse sul meccanismo di azione sull'autoemoterapia dai precedenti ricercatori.

Attualmente è noto che l'autoemoterapia in generale — come afferma il Maselli (2) che ha fatto recentemente una rassegna su questo argomento — fa parte delle applicazioni seriamente scientifiche ed è una pratica terapica di cui il medico ha giornalmente opportunità di servirsi a ragion veduta e ottenendone i risultati curativi più soddisfacenti in svariatissime affezioni che non è il caso qui di ricordare essendo abbastanza note; onde si spiegano gli studi rivolti ad indagarne il preciso meccanismo, che hanno è vero una ra-

gione teoretica, ma hanno anche una importanza certamente pratica. È vero infatti che l'enigma interpretativo di fronte ai risultati pratici passa in secondo ordine, ma non per questo dobbiamo esimerci dal cercare una spiegazione ai fatti anche allo scopo di ottenere eventualmente dei contributi all'ulteriore perfezionamento di un metodo destinato veramente ad assumere una estesa e frequente applicazione.

Come osserva giustamente il Maselli ad una osservazione superficiale sembrerebbe che togliendo del sangue da una vena di un individuo ed iniettandolo in un muscolo dello stesso, nulla si è tolto e verosimilmente nulla si è apportato di nuovo o di diverso nella compagine strutturale dell'organismo. Se così è grossolanamente e se in effetti quanto a costituenti strettamente chimici o fisici del sangue nulla si è variato, se nella quantità nessun aumento o diminuzione si è verificato, nella interpretazione intima del fenomeno c'è tutto un capitolo di biologia e di reazioni umorali che si è iniziato e che attende ulteriori studi.

Lumière e Montoloy (3) nel 1927 hanno lumeggiato il meccanismo di azione dell'autoemoterapia sotto l'aspetto biocolloidale con interessanti esperimenti dai quali è sorta appunto la teoria biocolloidale dell'autoemoterapia, la più accreditata. Gli AA. sono partiti dalla conoscenza che molte affezioni che si giovano dell'autosangue riconoscono come momento causale e patogenetico fondamentale le modificazioni dell'equilibrio biocolloidale, lo stato colloidoclasico dell'ambiente interno. Ora, da noti esperimenti in vitro si può desumere che tale equilibrio biochimico venga profondamente modificato dal sangue reiniettato; infatti mettendo a contatto i colloidi del siero con quelli globulari avviene una flocculazione per cui i colloidi del siero agiscono su quelli dei globuli rossi e viceversa.

Dunque il sangue reiniettato induce una modificazione biochimica di ordine più propriamente biocolloidale nell'individuo trattato; e poichè lo stato umorale viene a variare si spiega il beneficio apportato in malattie dove un elemento patogenetico sicuro sono le modificazioni colloidali del sangue.

In sostanza la teoria colloidoclasica sostiene che l'autoemoterapia agisca presso a poco come le proteine eterogenee portando un'improvvisa rottura benefica dell'equilibrio colloidale, modificazione che verrebbe attestata dalla crisi emoclasica (azione colloidoclasica). La crisi emoclasica che, come si sa, consiste in abbassamento della pressione arteriosa, leucopenia seguita da iperleucocitosi, rarefazione degli ematoblasti circolanti, ipercoagulabilità, ecc., è stata assai frequentemente osservata dopo iniezioni di autosangue, il quale si comporterebbe come un'albumina eterogenea per la lisi globulare che si produce nel sottocutaneo o nei muscoli. Comunque, si ammetta o meno la teoria colloidoclasica, bisogna sempre tener presente l'intervento di altri fattori provocanti un'azione stimolante le diverse funzioni organiche, fattori ancora poco conosciuti.

Nelle malattie infettive, nelle quali come è noto l'autoemoterapia ha dato pure favorevoli risultati, il meccanismo di azione di essa sarebbe principalmente immunitario; è stato infatti dimostrato da Vorschutz (4) che l'autoemoterapia nelle malattie infettive determina un aumento della produzione delle globuline alle quali è legata strettamente la produzione di anticorpi specifici.

È interessante rilevare come, riguardo all'influenza che nel meccanismo d'azione dell'autoemoterapia nell'emorragia cerebrale ha l'azione di ordine

colloidoclasico, l'importanza di questa azione risulta notevolmente accresciuta in rapporto ai dati e alle recenti concezioni sulle sindromi da disturbo circolatorio cerebrale. Infatti i brillanti risultati ottenuti con l'autoemoterapia specie nelle forme emorragiche all'inizio — oramai segnalati da vari autori — si accordano in modo singolare con le nuove teorie circa la patogenesi delle grandi sindromi da disturbo circolatorio cerebrale.

Quali sono le recenti concezioni su queste sindromi cerebrali? Nello esporle brevemente ci riferiamo ad un recentissimo studio critico di O. Rossi (5). Si sa che caduta l'affermazione della terminalità delle arterie cerebrali, dimostrato che la chiusura di un vaso non è condizione necessaria e sufficiente per la produzione del rammollimento cerebrale, e d'altra parte affermata la mancanza di caratteri distintivi tra emorragia e rammollimento cerebrale quali si ammettevano una volta, si pensa che un meccanismo patogenetico comune presieda alle diverse forme di lesioni apoplettiche; tale meccanismo non si fonda più su un fattore meccanico di chiusura o di rottura di un vaso ma su un fattore esclusivamente *funzionale*. Infatti studi recenti hanno messo in evidenza che anche in casi di emorragia cerebrale massiva con inondazione ventricolare spesso non si sono trovate rotture di arterie, e per lo più l'emorragia massiva si presenta come una imbibizione del tessuto cerebrale risultante dalla riunione di una moltitudine di piccoli focolai emorragici, specialmente capillari, centrati su dei vasi dilatati, *ma non rotti*. Il rammollimento e l'emorragia vengono quindi considerati come i gradi estremi di un medesimo processo patologico. Qual'è il meccanismo che presiede a questo processo patologico secondo i recenti dati e le nuove vedute? Si ammette che (Ley (6), Schwartz (7), ecc.), alla dipendenza di un disturbo circolatorio *funzionale* si determina una stasi sanguigna congestiva e conseguente anoxiemia con edema e disturbo della permeabilità della parete vasale con successivo moderato stravaso sanguigno per diapedesi in caso di rammollimento bianco, con stravaso sempre per diapedesin più notevole che forma attorno ai vasellini una punteggiatura emorragica nel rammollimento emorragico, e infine con imbibizione completa del tessuto cerebrale da parte del sangue nell'emorragia vera e propria. In poche parole si pensa che il meccanismo comune consista nella congestione o ischemia e stasi consecutiva di un territorio arterioso del cervello per dei perturbamenti circolatori principalmente funzionali, i quali perturbamenti sarebbero l'embolia, le brusche variazioni della pressione arteriosa (come nell'ipertonia essenziale, ecc.), le modificazioni umorali tossiche, mentre le alterazioni organiche delle arterie, quando esistano (perchè mancano nell'apoplessia ipertonica) sembrano avere la funzione di cause predisponenti ma non determinanti. Il punto culminante di queste nuovissime concezioni è l'affermazione che « lesioni cerebrali insorgenti con apoplessia possono essere determinate da disturbi di circolo puramente funzionali, indipendentemente da lesioni organiche dei vasi ».

Le teorie nuove, come dice O. Rossi, sulle cause del rammollimento e dell'emorragia cerebrale hanno valore non solo in patologia generale ma anche in clinica; spiegano molte contradizioni tra la patologia e la clinica, insegnano a tener conto di altri fattori nel determinismo delle grandi vasopatie cerebrali e prospettano la necessità di modificare sotto certi aspetti il contegno terapeutico, sopratutto quello dei primi momenti dopo l'ictus; così O. Rossi consiglia di sostituire nel momento dell'ictus agli interventi troppo precipitosi (salasso e simili) l'indicazione di « medicamenti che pos-

sano regolarizzare il circolo senza troppo influenzare la pressione ». Il Rossi si riferisce certamente a mezzi terapeutici del tipo degli estratti pancreatici disinsulinizzati, o tipo acetilcolina, ma tra essi dovrebbe sopratutto essere annoverata l'autoemoterapia.

Nella letteratura a prescindere da un lavoro di Sicard e Gutmann (8) del 1912 sull'autoemoterapia nell'epilessia con studi sulle reazioni emolitiche in rapporto all'autoemoterapia non abbiamo trovato altre ricerche dirette ad indagare eventuali modificazioni di natura più propriamente immunitaria in rapporto alla introduzione che si determina con questa terapia di antigeni globulari, come l'insorgenza di anticorpi emolitici in genere, iso- ed autoemolitici in specie, capaci di accentuare eventualmente nel caso dell'emorragia cerebrale le spontanee e naturali azioni emolitiche locali svolgentisi nei focolai emorragici.

È appunto partendo da tali considerazioni che abbiamo cercato di studiare tali aspetti ancora inesplorati dell'azione delle reiniezioni di sangue, e precisamente l'eventuale formazione od aumento di preesistenti anticorpi auto- ed isoemolitici.

Metodo di ricerca dei fenomeni emolitici.

Passiamo all'esposizione dei risultati avuti nello studio del comportamento dei fenomeni emolitici in seguito al trattamento autoemoterapico.

Le esperienze da noi eseguite sono state condotte su sedici emiplegici in vario stadio di evoluzione della loro sindrome. La tecnica e le modalità seguite nella ricerca sono quelle generalmente in uso. Ordinariamente per le esperienze sull'emolisi si mescolano il siero e i globuli nella proporzione di X a XV o XX gocce di siero in esame per una goccia di emulsione globulare; però abbiamo dato costantemente la preferenza alla tecnica della reazione emolitica di Widal e Weissembach (9) la quale permette di utilizzare la legatura dell'ambocettore e di avere quindi la possibilità di far partecipare l'ambocettore stesso allo stato puro alla reazione, mentre le altre parti del siero vengono allontanate e con esse altri ambocettori che eventualmente vi si trovassero; infatti la su detta tecnica consiste nel mettere a contatto per mezz'ora a 37° XX gocce di siero in esame scomplementato con una goccia di sospensione di globuli rossi dello stesso ammalato o di un altro individuo (secondo che si ricerchino le auto- od isoemolisine); poi i globuli rossi vengono separati e lavati per centrifugazione e quindi addizionati a XI gocce di soluzione fisiologica e a V di complemento; se il siero contiene un'emolisina l'emolisi dell'ultima mescolanza è netta dopo mezz'ora di permanenza a 37°.

Si estraevano 5-6 cc. di sangue da ciascun malato, la maggior parte si metteva a sierare o si centrifugava, e circa mezzo cc. serviva per preparare la sospensione globulare mediante lavaggio in soluzione fisiologica della quale poi si aggiungeva ai globuli lavati presso a poco una quantità corrispondente al plasma appartenente a quei globuli medesimi. Si preparavano con lo stesso procedimento emulsioni di globuli rossi di due altri individui sani. Indi, scomplementato il siero in esame si mettevano XX gocce di questo a contatto con una goccia di ciascuna delle tre sospensioni di emazie preparate (dello stesso ammalato al quale apparteneva il siero e degli altri due individui) ponendo poi i tubi di reazione per mezz'ora a 37°. Dopo la permanenza in termostato si procedeva al lavaggio della piccola quantità di globuli rossi

dei tubi in esame, e ad essi si aggiungevano XV gocce di soluzione fisiologica e V gocce di complemento; indi si riponevano i tubi in termostato per mezz'ora o più; contemporaneamente si mettevano in termostato dei tubi controlli del siero di cavia funzionante da complemento (che talvolta ha manifestato un potere emolitico spontaneo verso i globuli rossi umani) contenenti XV gocce di sol. fisiol. V di complemento e una goccia di sospensione dei diversi tipi di globuli rossi adoperati.

Si preparava anche un controllo contenente XV gocce di soluzione fisiologica e V di complemento nel caso che questo fosse di tinta emolitica affinchè il suo colore tendente al rosso, facesse cadere in errore; e infine dei controlli contenenti XX gocce di sol. fisiol. più una goccia delle varie sospensioni di globuli rossi.

Materiale di studio.

Osservazione I. — Dr... Paolo, di anni 63. Il 14 giugno 1933 ictus emorragico al quale seguì una emiplegia sinistra con spiccata contrattura. Il 22 dicembre 1933 si esegue la reazione emolitica riscontrandosi fenomeni di autoagglutinazione e lievissimi fenomeni di emolisi. Il 23 dicembre si inizia l'autoemoterapia della quale si eseguono 6 iniezioni secondo il metodo consueto alla distanza di 4-5 giorni, nella quantità di cc. 20 di autosangue per volta, e da essa l'infermo trae scarso beneficio data la spiccata contrattura degli arti interessati e la tardività dell'intervento; si ottiene solo un duraturo abbassamento della pressione arteriosa (da 165 a 135). Il 16 gennaio 1934 si ripete la prova emolitica e si trova debole potere isoemolitico del siero. Il 20 febbraio si esegue un'altra volta la reazione emolitica e si nota un certo potere isoemolitico del siero leggermente più intenso di quello riscontrato nella ricerca precedente.

Osservazione II. — Cor... Luisa, di anni 40. Emiplegia destra con disturbi della parola e forte contrattura dell'arto superiore destro in seguito ad ictus avuto nell'agosto 1933.

Non è stata eseguita la reazione emolitica prima dell'autoemoterapia perchè l'inferma è stata sottoposta ad essa fuori della Clinica: è stata trattata con quattro iniezioni di autosangue di 10 cc. ciascuna.

Il 21 dicembre 1933 alla prova emolitica si nota discreto potere isoemolitico del siero dell'inferma. Dopo non è possibile seguire alcuna altra prova emolitica essendosi l'inferma allontanata dalla Clinica.

Osservazione III. — La M... Agnese, di anni 31. Emiplegia destra e afasia motoria in seguito a probabile embolia cerebrale nel novembre 1933.

Il 22 dicembre 1933 si esegue la reazione emolitica e si riscontra: fenomeni di isoagglutinazione, fenomeni di isoemolisi di media intensità. Non si procede al trattamento autoemoterapico per le condizioni dell'apparato cardiovascolare dell'inferma (malattia mitralica).

Osservazione IV. — Cam... Rosolino, di anni 60. Emiplegia ed emianestesia destra con contrattura e disturbi della parola in seguito ad ictus emorragico avvenuto nell'agosto 1933 e seguito da stato comatoso durato più giorni.

Il 27 dicembre 1933 si esegue la reazione emolitica, e non si riscontra alcun anticorpo emolitico.

Il 28 dicembre si inizia il trattamento autoemoterapico del quale si eseguono 4 iniezioni nella misura di circa cc. 20 di autosangue per volta, ottenendosene scarsi risultati data l'accentuata contrattura degli arti emiplegici. Non è stato possibile dopo la cura ripetere la prova emolitica non essendosi più rintracciato l'infermo.

Osservazione V. — Tor... Dionisio, di anni 53. Nel settembre 1933 emiplegia sinistra con accentuata contrattura in seguito ad attacco apoplettico.

Il 27 dicembre 1933 si esegue la prova emolitica e si mettono in evidenza: fenomeni di auto- ed isoagglutinazione intensi; nessuna traccia di potere emolitico del siero. Lo stesso giorno si inizia il trattamento autoemoterapico del quale in tutto si praticano 4 iniezioni, anche qui senza alcun sensibile vantaggio nelle condizioni di motilità per lo stato contratturale degli arti; la pressione arteriosa è durevolmente dimi-

nuita da un valore di 160 a 135 circa (Riva-Rocci). Anche in questo infermo non si è potuto ripetere la prova emolitica.

OSSERVAZIONE VI. — Gr... Francesca, di anni 55. Grave attacco apoplettico nel settembre 1933 durato tre giorni, cui seguirono emiplegia destra con emianestesia e afasia motoria. Ad una osservazione del 30 dicembre 1933 l'inferma presenta: Andatura paretico-spastica a carico dell'arto inferiore destro; l'arto superiore destro è addotto al tronco con limitazione dei movimenti attivi, segnatamente di quelli attorno l'articolazione dell'omero. Dinamometria: M. D. Kgm. 9, M S. Kgm. 42. Pressione arteriosa (R.-R.) 190. Si esegue la reazione emolitica e non si nota alcun potere emolitico del siero, ma solo presenza di isoagglutinine. Lo stesso giorno si inizia il trattamento autoemoterapico e nello spazio di tempo che intercorre fino all'8 febbraio 1934 si eseguono 5 iniezioni di autosangue nella misura di 20-30 cc. per volta.

Ad un esame clinico del 26 febbraio si nota: l'andatura è più facile e spedita; la motilità dell'arto superiore destro è quasi eguale per estensione rispetto a quella dell'altro lato. Dinamometria: M. D. Kgm 35, M. S. Kgm. 55. Pressione arteriosa (R.-R.) 180.

L'8 febbraio si ripete la prova emolitica con risultato negativo.

OSSERVAZIONE VII. — Lo C... Salvatore, di anni 59. Il 1° agosto 1933 ictus seguito da stato comatoso durato circa 8 giorni, e consecutiva emiplegia destra.

Il 6 gennaio 1934 si esegue la prova emolitica con esito negativo. Dal 10 febbraio all'8 maggio 1934 si eseguono 7 iniezioni di autosangue; in seguito al trattamento autoemoterapico l'infermo migliora alquanto nella forza muscolare degli arti di destra: la dinamometria passa da Kgm. 5 a destra e Kgm. 65 a sinistra, a Kgm. 35 a destra e 60 a sinistra; anche l'estensione dei movimenti migliora alquanto. Però successivamente l'infermo ritorna alle primitive condizioni per un leggero ictus sopravvenuto.

Il 10 maggio 1934 si ripete la reazione emolitica pure con esito negativo.

OSSERVAZIONE VIII. — Gen... Emanuele, di anni 61. — Nell'ottobre 1933 indebolimento graduale e completo degli arti di destra senza disturbi dello stato della coscienza.

Il 6 febbraio 1934 si esegue la reazione emolitica e si mettono in evidenza soltanto fatti di isoagglutinazione dei globuli rossi senza alcun fenomeno emolitico. Dal 6 febbraio al 22 dello stesso mese si eseguono 4 iniezioni di autosangue di cc. 30 ciascuna, con scarsi risultati, data l'origine chiaramente trombotica dell'emiplegia; si ottiene solo una stabile diminuzione della pressione arteriosa da 140 a 130. Il 24 febbraio 1934 la prova emolitica mette in evidenza un lievissimo potere isoemolitico del siero dell'infermo.

OSSERVAZIONE IX. — Pla... Carmelo, di anni 48. Lues pregressa. Il 14 settembre 1933 svegliandosi si ritrovò emiplegico a destra con disturbi della parola e consecutiva contrattura dell'arto superiore destro.

L'8 febbraio 1934 si procede alla prova emolitica con esito negativo. Il giorno stesso si iniettano 30 cc. di autosangue.

Il 20 febbraio 1934 si esegue un'altra volta la reazione emolitica col seguente risultato: modico potere isoemolitico che si traduce con emolisi di media intensità dei globuli rossi di un altro individuo precedentemente messi a contatto col siero del su detto infermo.

Il 20 febbraio stesso si esegue una seconda iniezione di cc. 30 di autosangue ma poi non è possibile continuare il trattamento non essendo più ritornato l'infermo alla nostra osservazione.

OSSERVAZIONE X. — Moc... Giovanni, di anni 60. Forte fumatore. Paralisi facciale periferica destra pregressa. Nel gennaio 1934 ictus emorragico con conseguenti disturbi della parola ed emiplegia destra. All'ingresso in Clinica il 22 febbraio 1934 presentava: Stazione eretta incerta, andatura paretico-spastica a carico dell'arto inferiore destro, falciante. L'arto superiore destro può essere limitatamente abdotto (v. fig. 1, a); la motilità attiva dei vari segmenti degli arti di destra è limitata per forza ed estensione; dinamometria: M. D. Kgm. 15, M. S. 55. Tono muscolare leggermente accentuato. Parola notevolmente inceppata. Accentuazione del 2° tono aortico; pressione arteriosa (R.-R.) 160.

Il 22 febbraio si esegue la reazione emolitica e si mette in evidenza un chiaro potere isoemolitico e anche autoemolitico del siero in esame.

Dal 22 febbraio al 29 marzo 1934 si eseguono 8 iniezioni di autosangue nella misura di 25-30 cc. per volta. Durante il trattamento il paziente va incontro a un sensibile miglioramento delle condizioni di motilità degli arti interessati (v. fig. 1, b). Ad una os-

servazione del 31 marzo 1934, dopo la cura, l'infermo afferma di non presentare più le consuete vertigini; obiettivamente si nota: Stazione eretta non più oscillante; nell'andatura l'infermo solleva il piede destro e se talora lo striscia al suolo ciò avviene in misura minore di prima. La motilità dell'arto superiore destro è molto migliorata per forza ed estensione: il braccio può essere sollevato allo stesso livello di quello del lato opposto (v. fig. 1, c); dinamometria: M. D. Kgm. 57, M. S. Kgm. 60. Il tono muscolare è quasi normale. La pronunciazione della parola è più facile e chiara di prima. Le condizioni dell'apparato circolatorio sono invariate (pressione arteriosa 160).

Di una reazione emolitica eseguita durante il trattamento il 22 marzo 1934 non può tenersi conto per il contemporaneo potere emolitico del siero di cavia adoperato come complemento, che maschera i risultati ottenuti come effetto del potere emolitico del siero del malato.

Il 10 maggio 1934 alla distanza di più di un mese dopo sospeso il trattamento un'altra prova emolitica non mette in evidenza alcun potere emolitico del siero su detto, ma solo fenomeni di isoagglutinazione.

Anche ad una ricerca del 27 maggio 1934 non è dato rilevare alcun fenomeno emolitico.

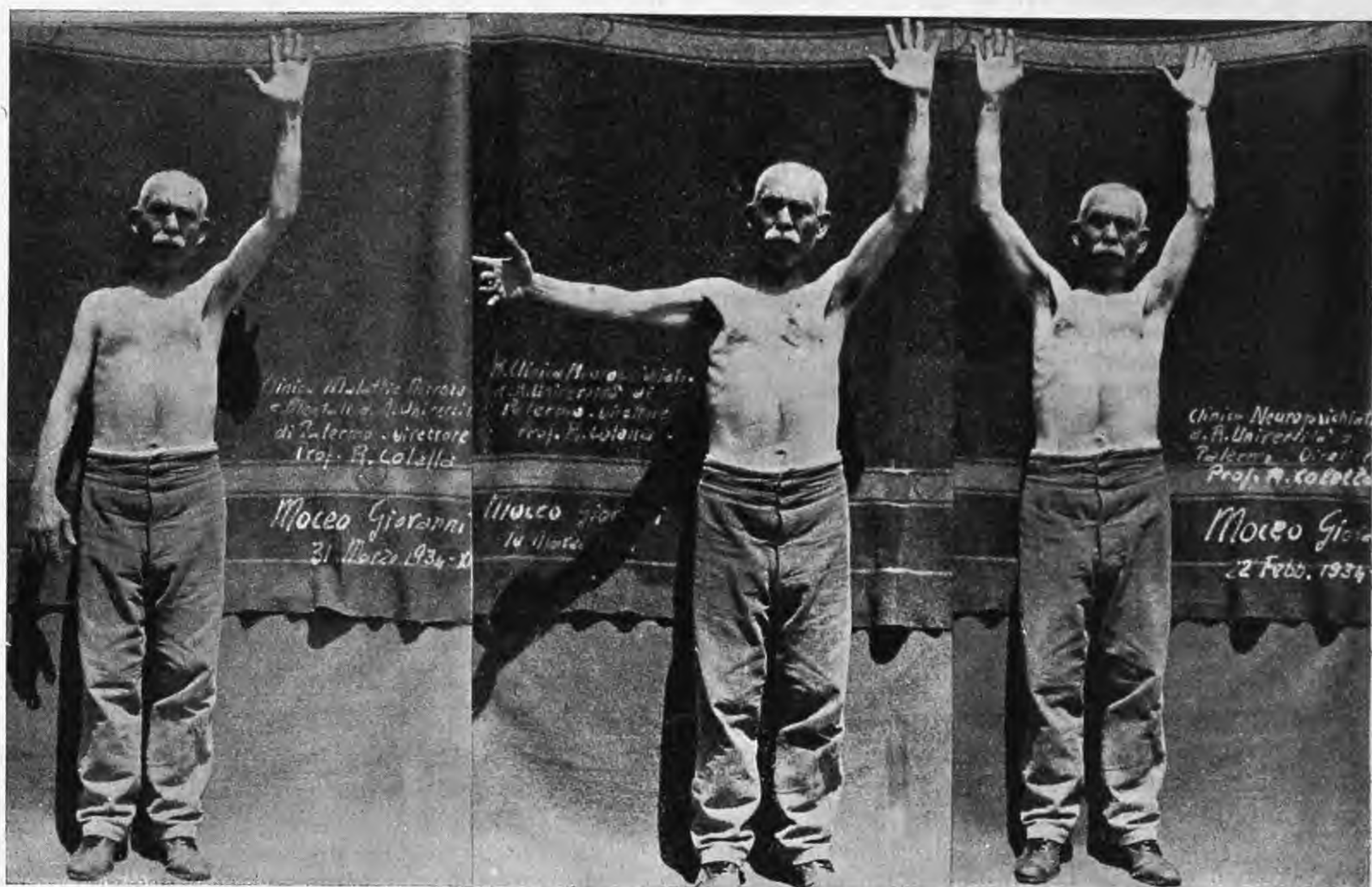



Fig. 1. — *a*, prima; *b*, durante; *c*, dopo l autoemoterapia.

Osservazione XI. — Val... Nicolina, di a. 65. Forma emorragica cerebrale pregressa con emiplegia degli arti di destra e notevole contrattura. Il 22 febbraio 1934 si nota: modico potere isoemolitico del siero, già prima di intraprendere l'autoemoterapia della quale si eseguono due iniezioni rispettivamente di cc. 28 e 25. Non è stato nemmeno per questa inferma possibile continuare il trattamento e ripetere la reazione emolitica.

Osservazione XII. — Rand... Francesco, di anni 71. Emiparesi destra nel 1932 di cui migliorò. Nel febbraio 1934 nuovo ictus preceduto da vertigini e consecutiva emiplegia sinistra. Obiettivamente presenta (2 marzo 1934): Stazione eretta assai difficile e a gambe divaricate; andatura paretico-spastica impossibile senza sostegno. Arto superiore sinistro sollevato molto limitatamente (v. fig. 2, a). Dinamometria: M. D. Kgm. 30, M. S. Kgm. 0. Pressione arteriosa (R.-R.) 215.

Il 4 marzo 1934 si iniettano 30 cc. di autosangue. L'infermo dice sentirsi leggero negli arti paralizzati e di avvertire senso subiettivo di benessere. All'8 marzo nuova iniezione di 30 cc. di autosangue. Subito dopo si osserva miglioramento nell'estensione dei movimenti attivi dell'arto superiore sinistro (v. fig. 2, b). Successivamente si eseguono fino al 20 marzo altre 4 iniezioni di autosangue sempre nella misura di 25-30 cc. e alla distanza di 4-5 giorni l'una dall'altra. Il 31 marzo 1934 le condizioni del paziente sono quali risultano dalla fig. 2, c: non avverte come prima frequenti vertigini; stazione eretta possibile anche a piedi riuniti; l'andatura si compie anche senza sostegno, pure essendo tendente allo spasmo a sinistra, ma l'infermo non striscia più sul suolo il piede sinistro; non notasi più differenza nella estensione dei movimenti attivi dell'arto superiore sinistro rispetto al destro (v. fig. 2).

La ricerca di auto- ed isoemolisine fatta il 4 marzo (prima di intraprendere il trattamento autoemoterapico) sul siero dell'ammalato cimentandolo coi propri globuli e con quelli di altri due individui è stata negativa. La medesima ricerca eseguita dopo il trattamento il 10 maggio 1934 ha messo in evidenza l'esistenza di isoemolisine, con evidente emolisi nel tubo contenente 20 gocce del siero dell'ammalato più una goccia di sospensione di globuli rossi di un altro individuo, dopo mezz'ora di permanenza in termostato,

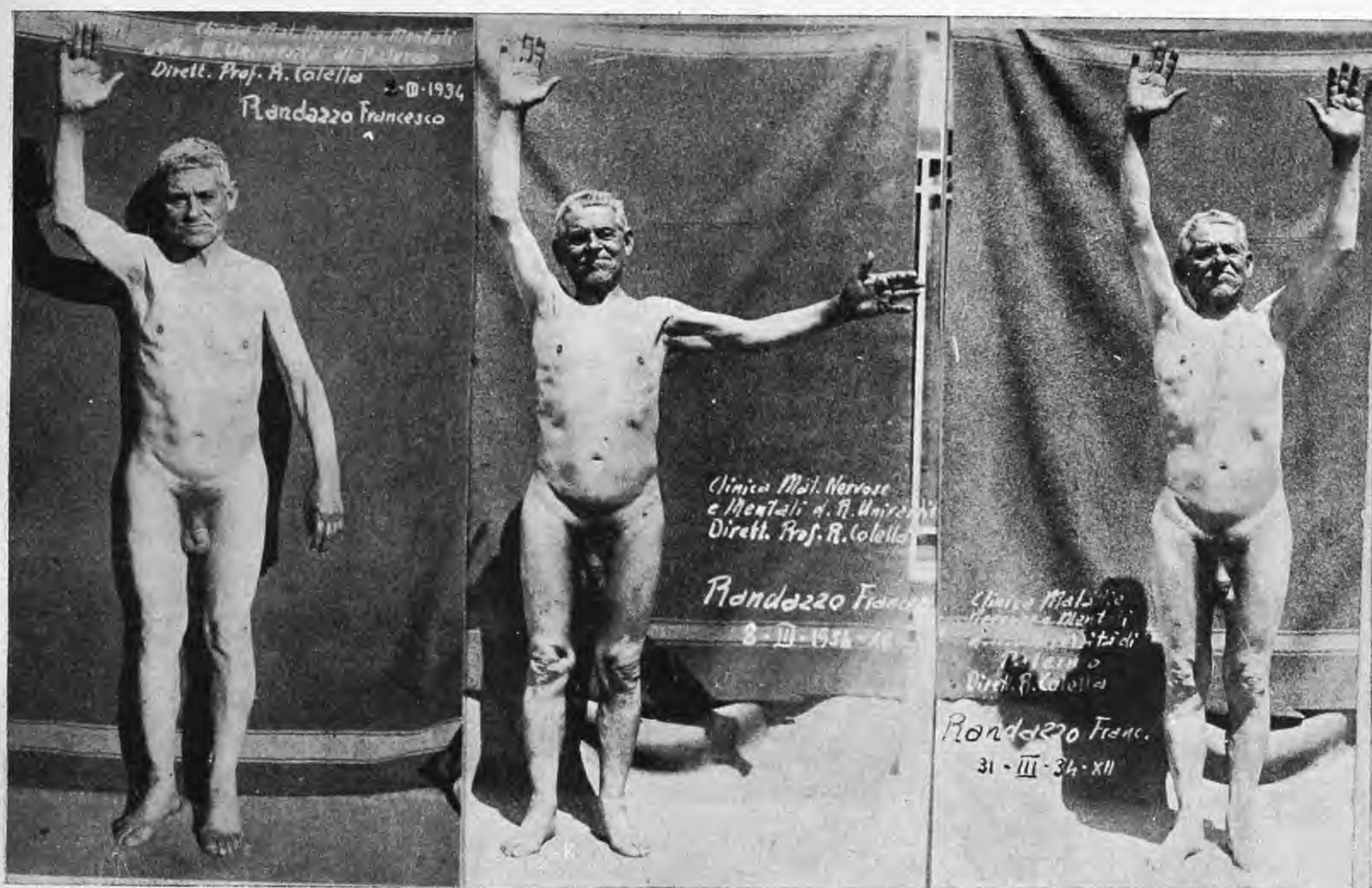



FIG. 2. — *a*, prima; *b*, durante; *c*, dopo l'autoemoterapia.

secondo la tecnica già esposta. Inoltre si sono messi in evidenza fenomeni di isoagglutinazione.

OSSERVAZIONE XIII. — Lo G... Gioacchino, di a. 53. Nei primi di marzo 1934 indebolimento graduale e completo degli arti di sinistra senza notevoli disturbi della coscienza: Presenta spiccata contrattura degli arti paralizzati. Dinamometria: M. D. Kgm. 60, M. S. Kgm. 0. Il 24 marzo si esegue la reazione emolitica e non si mette in evidenza alcun potere emolitico del siero del malato. Dal 24 marzo al 3 aprile 1934 si eseguono tre iniezioni di autosangue di cc. 25-30. Dopo la cura si nota uno scarso miglioramento dato lo spiccato stato contratturale degli arti di sinistra e la probabile origine trombotica dell'emiplegia. La pressione arteriosa passa da 153 a 130.

Il 31 marzo 1934 prima di sospendere la cura si ripete la prova emolitica. Dopo aggiunto il complemento e una permanenza per un'ora e mezza in termostato dei tubi si nota emolisi di media intensità nei tubi contenenti siero del malato e globuli rossi di altri individui. Inoltre prima che avvenisse l'emolisi si erano riscontrate tenacissime pellicole di agglutinazione nei tubi deile prove isoemolitiche; tali pellicole dopo aggiunto il complemento e verificatasi l'emolisi divennero facilmente disgregabili.

Osservazione XIV. — Raim... Emanuele, di a. 75. Ictus ripetutisi a breve distanza il 15 e il 18 novembre 1933 preceduti da intensa vertigine. Ne conseguì emiplegia destra completa e afasia motoria. Ad un'osservazione del 10 marzo 1934 si nota che non è affatto possibile ancora la motilità attiva dell'arto inferiore destro e che è molto limitata quella dell'arto superiore dello stesso lato. Si eseguono tre iniezioni di autosangue notandosi in seguito a esse un lieve miglioramento nella motilità degli arti affetti, ma non si stima prudente continuare il trattamento date le condizioni dell'apparato circolatorio dell'infermo.

Ad una prova emolitica del 27 maggio 1934 si nota: prima dell'aggiunta del complemento tenacissima agglutinazione dei globuli rossi di altro ammalato da parte del siero in esame; dopo aggiunto il complemento emolisi iniziale degli stessi globuli rossi.

Osservazione XV. — Lo P... Giuseppe, di a. 68. Lues pregressa. Paresi brachio-facciale sinistra da trombosi cerebrale.

Dal 2 al 24 maggio 1934 si eseguono 6 iniezioni di autosangue di 25 cc. ciascuna. La pressione arteriosa da un valore di 200 mm. (Riva-Rocci) passa stabilmente ad uno di 170 mm. L'ammalato prova un senso subiettivo di benessere, e si nota anche un miglioramento nella motilità della faccia e dell'arto superiore di sinistra. La reazione emolitica eseguita solo dopo il trattamento, il 27 maggio 1934, mette in evidenza fenomeni chiari di isoagglutinazione, e potere isoemolitico iniziale del siero in esame.

Osservazione XVI. — Ger... Giorgio di a. 54. Infezione sifilitica pregressa curata insufficientemente ed incompletamente. Il 7 aprile 1934 l'infermo è colto da ictus e

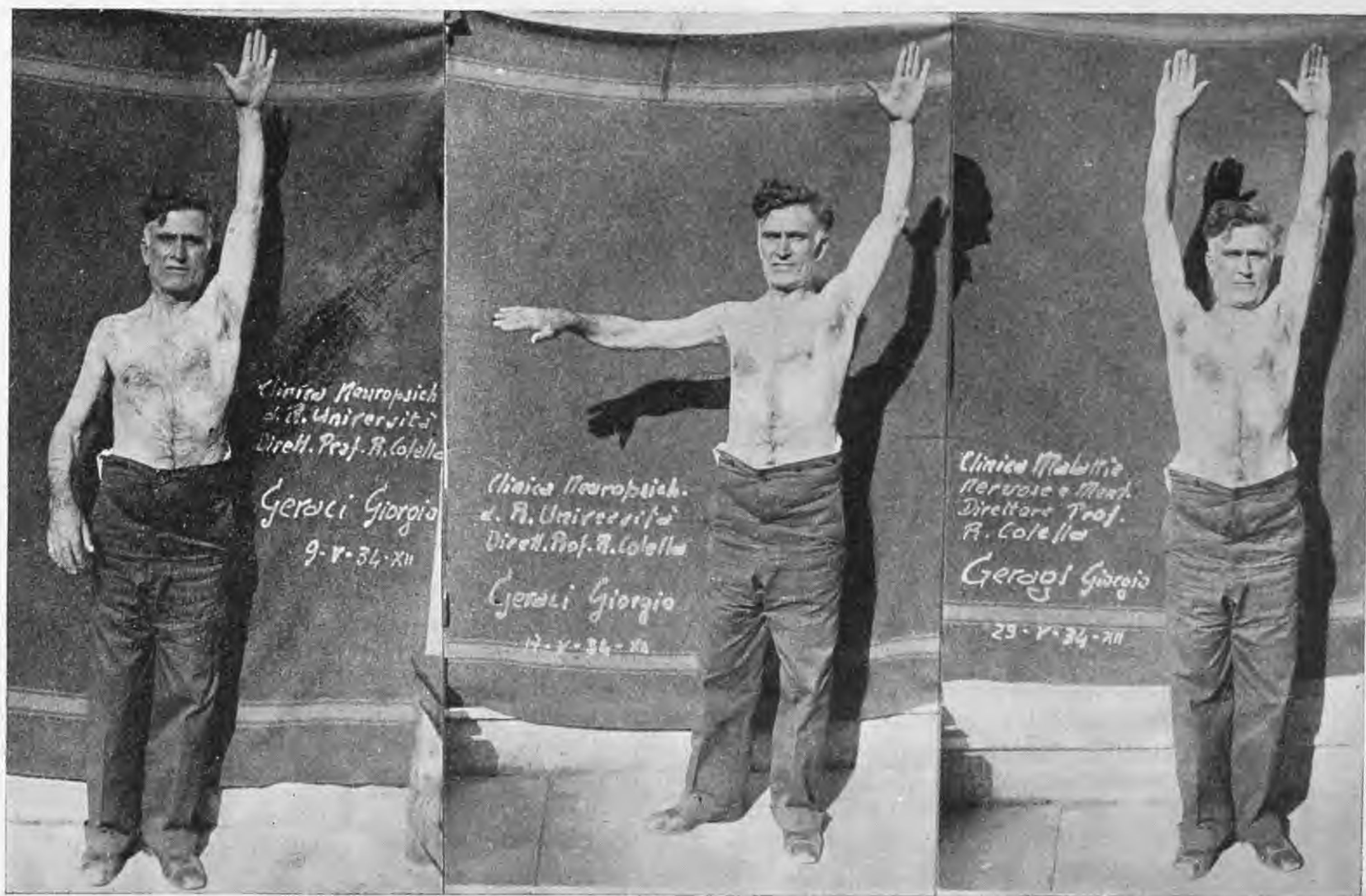



Fig. 3 — *a*, prima; *b*, durante; *c*, dopo l'autoemoterapia.

consecutiva emiplegia destra. Ad una osservazione del 10 maggio 1934 si nota (v. fig. 3, a):

Stazione eretta incerta; deambulazione falciante a destra. L'arto superiore destro non può essere sollevato che limitatamente. Dinamometria: M. D. Kgm. 30, M. S. Kgm. 83.

La reazione emolitica eseguita il 10 maggio 1934 mette in luce un intenso potere isoagglutinanante del siero dell'infermo, e di più un chiaro potere isoemolitico del medesimo. Dal 10 al 29 maggio 1934 si tratta l'infermo con 5 reiniezioni del proprio sangue nella misura di cc. 25-30 per volta. Il paziente va incontro a un notevole miglioramento durante la cura già evidente (v. fig. 3, b), ma che si rende più manifesto dopo, come risulta dai seguenti dati dell'osservazione praticata il 29 giugno 1934: L'infermo può stare bene in piedi anche ad occhi chiusi, cammina più speditamente e sollevando l'arto paretico. Può sollevare con facilità l'arto superiore destro alla medesima altezza del sinistro (v. fig. 3, c) ed eseguire con i vari segmenti di esso tutti i movimenti possibili attorno alle varie articolazioni senza alcuna limitazione; la forza muscolare di tale arto si mantiene tuttavia scarsa: Dinamometria: M. D. Kgm. 22, M. S. Kgm. 46; però è da tener presente che l'infermo è andato incontro ad uno stato di astenia muscolare generale, e quindi non interessante particolarmente gli arti paretici.

Il 27 maggio 1934 si ripete la prova emolitica: il siero dell'infermo presenta ancora un evidente potere isoagglutinante, e conserva tuttavia il potere isoemolitico, di media intensità, già riscontrato prima dell'autoemoterapia.

Complessivamente in nove su dodici casi nei quali si è studiato il potere emolitico dopo l'autoemoterapia, si è trovata la presenza di anticorpi isoemolitici; in alcuni insorgenti per la prima volta dopo il trattamento, in altri già presenti anche prima dell'autoemoterapia e poi rimasti invariati o accentuatisi.

In cinque su tredici emiplegici nei quali il potere emolitico è stato studiato prima dell'autoemoterapia si sono riscontrati anticorpi iso- ed autoemolitici. In un caso il preesistente potere emolitico è scomparso dopo il trattamento.

I dati anzidetti risultano dallo schema qui appresso riportato:

TAVOLA RIASSUNTIVA DEI RISULTATI SUL POTERE EMOLITICO PRIMA E DOPO L'AUTOEMOTERAPIA.

Osservazioni	Potere emolitico del siero	
	Prima	Dopo
1. Dr... Paolo	Lievissimo potere emolitico	Potere isoemolitico alquanto più intenso
2. Cors... Luigia	—	Discreto potere isoemolitico
3. La M... Agnese	Deboli fenomeni di emolisi	—
4. Cam... Rosolino	Nessun fenomeno emolitico	—
5. Torr... Dionisio	Id.	—
6. Gr... Francesca	Id.	Nessun potere emolitico
7. Lo C... Salvatore	Id.	Nessun fenomeno emolitico
8. Gen... Emanuele	Id.	Leggero potere isolitico
9. Plat... Carmelo	Id.	Potere isolitico di media intensità
10. Val... Nicolina	Modico potere isoemolitico	—
11. Moc... Giovanni	Chiaro potere iso- ed autoemolitico	Nessun fenomeno emolitico
12. Rand... Francesco	Nessun fenomeno emolitico	Potere isolitico di media intensità
13. Lo G... Gioacchino . . .	Id.	Potere isoemolitico di media intensità
14. Raim... Emanuele . . .	—	Isoemolisi iniziale
15. Lo P... Giovanni	—	Id.
16. Ger... Giorgio	Potere emolitico di media intensità	Potere isoemolitico di media intensità

È da segnalare ancora la presenza del potere iso- od autoagglutinante del siero degli emiplegici in istudio, in alcuni già esistente prima dell'autoemoterapia, in altri comparso dopo; in 6 su 13 esisteva prima, in alcuni poi è scomparso, in altri è rimasto, in altri ancora non si è potuto cercare dopo; in 6 su 12 si è trovato dopo l'autoemoterapia, e precisamente in 3 non preesisteva, in uno era già esistente, e in 2 non si era prima cercato. In 2 soli casi si è potuto rilevare potere anche auto-agglutinante.

I dati su esposti sono compendiati nel seguente prospetto:

FENOMENI DI ISO- ED AUTO-AGGLUTINAZIONE PRIMA E DOPO L'AUTOEMOTERAPIA.

Osservazioni	Prima	Dopo
I	Autoagglutinazione	Nessun fenomeno
II	—	Id.
III	Isoagglutinazione	—
IV	Nessun fenomeno	—
V	Auto- ed isoagglutinazione	—
VI	Isoagglutinazione	Nessun fenomeno
VII	Nessun fenomeno	Id.
VIII	Isoagglutinazione	Id.
IX	Nessun fenomeno	Id.
X	Id.	—
XI	Id.	Isoagglutinazione
XII	Id.	Id.
XIII	Id.	Spiccata isoagglutinazione
XIV	—	Isoagglutinazione
XV	—	Id.
XVI	Intensa isoagglutinazione	Intensa isoagglutinazione

Cerchiamo ora con uno sguardo di insieme di trarre i dati essenziali che emergono dal complesso delle ricerche da noi eseguite.

È da segnalare anzitutto la presenza delle isoemolisine in un certo numero di emiplegici indipendentemente dall'autoemoterapia; è questo un fatto che rientra nell'ordine di quelli segnalati da altri Autori negli stravasi emorragici cavitari, e cioè la produzione di emolisine sia localmente che nel circolo generale in tali contingenze (V. Pagniez) (10).

Si può affermare poi che alla semplice ipotesi affacciantesi alla mente che un movimento di ordine immunitario nel campo dei fenomeni emolitici debba svolgersi in seguito alla autoemoterapia, si è trovato l'appoggio di dati concreti confermanti la semplice supposizione; non sono risultati costanti, come si è visto, ma i dati ottenuti riteniamo sufficienti a documentare quanto era ancora soltanto nell'ordine delle ipotesi.

Prima di formulare un giudizio sull'ufficio che gli anticorpi emolitici possono svolgere nel meccanismo di azione dell'autoemoterapia nell'emorragia cerebrale stimiamo opportuno dare anzitutto uno sguardo a quello che si sa di essenziale intorno al significato dei fenomeni emolitici stessi in biologia.

Vecchio studio questo dei fenomeni emolitici, che volere riandare fin dalle prime ricerche ai più recenti studi, che hanno sempre un attraente in-

teresse, ci porterebbe troppo lontano, ma rimando per maggiori dettagli ad un recente lavoro fatto in questa Clinica (11).

Trascuriamo di occuparci dei fenomeni di eteroemolisi, tenendo conto solo di quelli di iso- ed autoemolisi umana.

E diremo subito come premessa che oggi si tende a considerare come normale la presenza di anticorpi isoemolitici nel siero umano, così come è già dimostrato per quelli isoagglutinanti; tuttavia, se non la loro presenza, il loro aumento può essere in rapporto con condizioni patologiche o comunque abnormi dell'organismo, quali per esempio si realizzano nell'autoemoterapia. Quali possono essere inoltre queste condizioni? Se l'organismo è chiamato a riassorbire del sangue stravasato come nell'emotorace, e come possiamo dire di aver riscontrato nell'emorragia cerebrale, questo riassorbimento può determinare sia localmente nel focolaio emorragico che nella circolazione generale la formazione od un aumento di anticorpi iso- ed autoemolitici; oltrechè in questi casi distruzioni e quindi riassorbimenti globulari possono seguire all'azione di svariati agenti tossici ed infettivi, come pure è verosimile pensare avvenga in seguito all'introduzione massiva di antigeni globulari quale si verifica nell'autoemoterapia.

Per quanto riguarda le isoemolisine presenti nelle malattie infettive acute (polmonite, tifo, ecc.) e croniche (tubercolosi segnatamente) c'è tutto un vasto complesso di antiche ricerche di AA. italiani e stranieri a cominciare dalle prime e fondamentali indagini in proposito di Maragliano (12) e di M. Ascoli (13). La constatazione di autoemolisine è invece molto più rara di quella delle isoemolisine; si è scoperta la loro presenza in qualche malattia infettiva (Vogt) (14), e in certi itteri detti *emolisinici* (Chauffard e Vincent) (15); ma lo studio delle autoemolisine ha assunto impulso nuovo a partire dagli studi di Donath e Landsteiner (16), le cui osservazioni ancor oggi dopo più di vent'anni costituiscono il punto di partenza degli studi in questo campo. Essi come è noto hanno messo in evidenza nel siero degli ammalati di emoglobinuria parossistica un'autoemolisina fissantesi in vitro sui globuli, in seguito a raffreddamento a 0°; l'azione del freddo dissocierebbe il complesso alessina + sensibilizzatrice + antiemolisina, normalmente esistente in ogni siero, con conseguente inattivazione della sostanza antagonistica cioè l'antiemolisina, e la dissociazione avverrebbe attraverso una crisi emoclasica iniziale. Le autoemolisine a frigore sono state ricercate sistematicamente anche all'infuori dell'emoglobinuria parossistica e sono state trovate in qualche caso di malattia infettiva (Frank) (17) e recentemente da uno di noi nello studio già citato, in alcuni paralitici progressivi.

Volendo da un punto di vista generale considerare l'essenza e il significato del fenomeno dell'emolisi in patologia si può dire che esso è in definitiva l'espressione di un fenomeno immunitario consistente nella produzione di anticorpi emolitici in seguito alla messa in libertà di antigeni derivanti dalla lisi globulare che si verifica nell'organismo in varie condizioni quali versamenti sanguigni cavitari, o come conseguenza di intossicazioni o tossinfezioni in genere, o, come si è detto, in seguito all'iniezione massiva di tali antigeni nell'autoemoterapia.

Esistono delle sindromi cliniche con sieri iso- od autoemolitici nelle quali sembra logico attribuire ad una esagerata emolisi una parte dei fenomeni morbosi (itteri emolisinici), non contando le malattie a carattere essenzialmente emolitico come l'emoglobinuria parossistica; un'altra funzione pare, come diremo, debba attribuirsi ancora ai fenomeni emolitici nel meccani-

smo d'azione dell'autoemoterapia. Il Pagniez (l. c.) ritiene il fenomeno emolitico ben degno di interesse; egli si esprime così: « È una questione ancora in piena evoluzione; da una più profonda conoscenza della frequenza e del meccanismo esatto dell'emolisi si è in diritto di attendere grandi progressi tanto dal punto di vista dottrinale che da quello delle applicazioni terapeutiche ».

Già facilmente vien fatto di intravvedere l'influenza che può avere l'azione di anticorpi litici dei globuli rossi nel riassorbimento degli stravasi sanguigni cerebrali, talora intensificando gli spontanei mezzi messi in opera dall'organismo. Sia nelle fasi emorragiche iniziali che in seguito non si può negare un eventuale contributo al dissolvimento litico delle masse sanguigne stravasate; le spontanee forze di difesa dimostrate dalla presenza di lisine negli emiplegici indipendentemente dall'autoemoterapia verrebbero integrate da quelle artificialmente provocate da questo mezzo terapeutico.

Un'obiezione potrebbe sorgere ai reperti messi in luce, e cioè che nell'autoemoterapia all'introduzione di antigeni globulari provenienti dallo stesso individuo debba corrispondere secondo i principi della specificità insorgenza di anticorpi soltanto autoemolitici e non già isoemolitici. Ma facilmente si può rispondere che anzitutto tutte quelle condizioni nelle quali numerosi Autori hanno messo in evidenza isoemolisine corrispondono a distruzioni globulari per processi tossici o infettivi verificantisi nello stesso organismo produttore degli anticorpi, mentre assai raramente si sono riscontrate autoemolisine. Del resto ciò agevolmente può spiegarsi ammettendo che in tutte le su dette condizioni automolisine si formino insieme alle isoemolisine, ma che le prime non possono mettersi in evidenza perchè inattivate dagli anticorpi antagonisti protettivi (antiemolisine).

Si tratta quindi di un contributo di dati alla conoscenza di fenomeni che debbono certamente svolgersi insieme ad altri di ordine biocolloidale in seguito all'autoemoterapia e verosimilmente condizionanti i risultati pratici ottenuti con essa.

Certo è facile porre un nesso tra i profondi turbamenti umorali e immunitari e gli effetti benefici dell'autoemoterapia nelle manifestazioni emorragiche cerebrali acute, mentre più difficile è, nel caso degli esiti dell'emorragia cerebrale, riconnettere all'autoemoterapia i risultati con essa ottenibili; i fenomeni isoemolitici dovrebbero verosimilmente assolvere il compito di affrettare la lisi e quindi il riassorbimento globulare dei focolai emorragici ancora non del tutto organizzati.

Per quanto complesso appaia il meccanismo d'azione della terapia dell'emorragia cerebrale sulla quale abbiamo richiamato l'attenzione, esso si riduce in sostanza, a parer nostro, a ripercussioni di indole immunitario-biochimica, da una parte ridestando sostanze di difesa immunitaria, dall'altra attivando azioni umorali colloidali profonde e durature atte ad apportare un intenso e talora radicale movimento nell'assetto dell'equilibrio circolatorio encefalico, compromesso gravemente nelle grandi sindromi da disturbo circolatorio cerebrale.

Conclusioni.

1) Indipendentemente dall'autoemoterapia lo studio del potere emolitico del siero degli emiplegici ha messo in evidenza anticorpi isoemolitici in 5 su 13 casi (fatto che rientra nell'ordine di quelli già segnalati da altri AA. in casi di versamenti emorragici locali).

2) In seguito all'autoemoterapia negli emiplegici è dato scorgere, in alcuni di essi, l'insorgenza o un intensificarsi del potere isolitico del siero, talora preesistente. Precisamente in 9 su 12 casi nei quali tale potere si è studiato dopo l'autoemoterapia si è trovata la presenza di anticorpi isoemolitici, in alcuni insorgenti per la prima volta dopo il trattamento, in altri già presenti prima dell'autoemoterapia, e poi rimasti invariati o accentuatisi.

3) È da segnalare ancora la presenza negli emiplegici studiati di proprietà isoemoagglutinanti già preesistenti o comparse dopo il trattamento autoemoterapico; in 2 emiplegici prima del trattamento si sono rinvenute anche proprietà autoemoagglutinanti.

4) Per quanto non si possa dare un sicuro giudizio sulla importanza e sul significato di questi fenomeni emolitici si può pensare che possano contribuire al conseguimento dei risultati clinici ottenibili con questa terapia, verosimilmente col meccanismo che abbiamo formulato.

5) Nel corso di queste ricerche ci si è offerta inoltre l'occasione di confermare i favorevoli risultati clinici dell'autoemoterapia anche nelle forme che rappresentano esiti lontani della sindrome emorragica cerebrale. Su 12 casi sui quali si è potuto eseguire un ciclo regolare di cura si sono ottenuti in 7 favorevoli risultati, per quanto si trattasse di emiplegici tutti più o meno lontani dal periodo iniziale apoplettico.

6) Un chiaro rapporto tra intensità dei fenomeni emolitici e risultati terapeutici non si è potuto dimostrare, mentre questo rapporto pare che esista rispetto ai fenomeni di emoagglutinazione.

RIASSUNTO.

Gli AA., dopo alcune premesse sul meccanismo di azione dell'autoemoterapia specialmente in rapporto all'emorragia cerebrale, espongono i risultati dello studio dei fenomeni isoemolitici ed iso- ed autoemoagglutinanti nei sieri degli emiplegici in rapporto all'autoemoterapia: trovano preesistenti proprietà isolitiche ed iso- od autoagglutinanti in più di un terzo dei casi, e in altri (circa la metà dei casi) insorgenza od aumento di tali proprietà dopo l'autoemoterapia. Tali studi porgono l'occasione agli AA. di portare un contributo — documentato da alcune illustrazioni — all'azione terapeutica dell'autoemoterapia nell'emiplegia, anche in forme che costituiscono lontani esiti della sindrome emorragica cerebrale, confermando i risultati già resi noti dal Colella in collaborazione con Pizzillo.

BIBLIOGRAFIA.

(1) R. Colella e G. Pizzillo. *Una nuova cura dell'emorragia cerebrale e dei suoi effetti* (nota preventiva). Rass. Intern. di Clinica e Terapia, aprile 1934, XII, Napoli e Minerva Medica, agosto 1934, XII, Torino.

(2) A. Maselli. *L'autoemo e l'autosieroterapia*. Notiziario di Diagnostica e Terapia, marzo 1934.

(3) Lumière e Montoloy citati da Maselli (v. sopra).

(4) Vorschutz. Arch. f. Klin. Chir., vol. 133, pag. 509, 1924.

(5) O. Rossi. *Aspetti moderni di problemi antichi*. Riv. di Pat. Nerv. e Ment., vol. 43, fasc. 2, 1934, XII.

(6) Ley J. *Contribution à l'étude du ramollissement cérébrale*. Journ. de Neurologie e de Psych., 1932.

(7) Schwartz Ph. *Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns und ihre Entstehung*. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurol. u. Psych., H. 58, Springer, 1930.

(8) Sicari e Gutmann. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, anno XXVIII, n. 26, pag. 192, luglio 1912.

(9) Widal e Weissenbach (tecnica emolisi) in E. Sergent: Trattato di Patologia Med. e Ter., vol. X, 1922, Maloine, Parigi.
(10) Pagniez (in E. Sergent), v. sopra).
(11) Rabboni G. *Autoemolisine a frigore nei paralitici generali*. Policlin., sez. med., agosto 1934, XII.
(12) Maragliano. X. Congr. di Med. interna di Lipsia, 1892.
(13) M. Ascoli. *Isoagglutinine ed isolisine nel siero di sangue umano*. Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1901; e Münch. Med. Woch., 1901 e 1902.
(14) Vogt E. *Ueber Autolysine im Blute bei schwerer Lungen-tuberkulose*. Münch. Med. Woch., 1910, n. 1.
(15) Chauffard e Vincent (in E. Sergent, v. sopra).
(16) Donath e Landsteiner. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 58, S. 173.
(17) Frank H. *Ueber autolysine im Blute bei Infectionskrankheit*. Zeitschr. f. Klin. Med., vol. 69, fasc. 5-6, pag. 399.

V.

R. Istituto di Anatomia Patologica di Roma.
Direttore: Prof. Guido Sotti.

Su tre casi di sarcomi primitivi dello stomaco

per il dott. F. Guccione, aiuto e L. D.

L'interesse offerto dallo studio dei sarcomi primitivi dello stomaco (a prescindere da quelle che possono significare particolari modificazioni morfologiche delle strutture cellulari e modalità diverse istogenetiche nelle singole osservazioni), è rappresentato dalla relativa rarità del reperto, dalle difficoltà di differenziare il quadro anatomo-clinico da quello del cancro, malgrado il perfezionamento delle tecniche diagnostiche, dai vari problemi di ordine etiopatogenetico che si riferiscono ai blastomi in genere e in ispecie ai tumori connettivali di tipo immaturo, dalla varietà dei tipi istologici reperibili con diversa frequenza, dalle complesse quistioni, in fine, di ordine istogenetico, che riguardano qualcuno di questi tipi.

La premessa prospetta la opportunità che ogni nuovo caso debba essere oggetto di studio accurato ed indica la necessità di una rigorosa critica dei reperti istologici. L'interesse, infatti, non è tanto costituito dalla addizione di nuove osservazioni ad altre ben note, da un semplice apporto numerico di nuovi casi alla statistica sui sarcomi primitivi dello stomaco, quanto dalla precisazione delle caratteristiche fondamentali — su criteri comparativi accertati — dei rapporti istogenetici, della sintomatologia, del decorso, delle vie di diffusione, ecc.

Valgano queste considerazioni a mettere in evidenza la ragione perchè abbiamo ritenuto conveniente di fare argomento di studio e di pubblicazione tre casi, che avemmo la opportunità di seguire al tavolo anatomico nel decorso anno scolastico. Nel primo il tumore deve classificarsi come sarcoma fusocellulare, nel secondo come sarcoma angioblastico, nel terzo come linfosarcoma di tipo immaturo.

Diremo brevemente a parte di ciascuno cercando di porre in luce le note fondamentali, dopo di aver riassunto qualche notizia di carattere generale intorno ai sarcomi primitivi dello stomaco.

Dopo i primi lavori di Buch (1846), Sibley (1856), Wilks (1859) la casistica dei sarcomi primitivi dello stomaco si è venuta sempre più arricchendo di nuove osservazioni.

Accogliendo le statistiche dei più recenti AA. (Flebbe-Goldstein e Himann-Yamane-Konjetzny-Borrmann-Fontana, ecc.), e dal riscontro della moderna bibliografia, si può con sicurezza affermare che il loro numero è di poco inferiore ai 300.

Cifra di per sè abbastanza elevata; relativamente scarsa se, com'è logico, si confronta con la frequenza dei cancri primitivi dello stomaco e dei sarcomi nelle altre sedi.

A riprova di ciò valgano le seguenti cifre: Wild su 423 sarcomi, esaminati nell'Istituto di patologia di Monaco, e Guret su 840, studiati in quello di Berlino, non ne hanno trovato alcuno a sede gastrica; nella statistica del Comitato per il cancro di Berlino (Lubarsch) si trovano registrati 9 sarcomi gastrici su 2738 carcinomi; Fichera ne ha riscontrato un caso su 49 con diagnosi clinica di cancro; Balfour e Mc Callum (Clin. di Mayo) 44 su 4159 tumori maligni gastrici; Donath, Pepere (Ist. di An. Patol. di Pisa: caso di linfosarcoma, descritto da Maffucci), Tilger un solo caso, rispettivamente su 6000, 5000, 3500 autopsie; Cellina (Ist. di An. Patol. di Milano) tre su 5500; Borrmann su 11.475 autopsie 240 carcinomi e 5 sarcomi; Hosch 6 su 13.387. E le citazioni in proposito si potrebbero moltiplicare.

Le percentuali date dagli AA. rispetto agli altri tumori gastrici oscillano contro ampi limiti, ma nella loro valutazione va tenuto conto dell'epoca e sopratutto del numero e dell'esattezza delle osservazioni. Così, ad es., devono accettarsi con molte riserve quelle di Perry e Shaw (8,5 %), Fenwieck (8 %), Lofaro (4,16 %), che molto si distaccano da quelle fornite dalla maggioranza degli AA. Infatti, mentre alcune si aggirano dal 2 al 3 %, Hünermann (3 %), Fichera (2,3 %), Borrmann, Schlesinger, Frazier, Yates (2 %) altre, e molto più numerose, rimangono intorno all'1 % (Haberkahnt, Finsterer, Enstermann e Senty, Bastianelli P., Konjetzny, Hesse, Balfour e Mc Callum), ovvero oscillano tra 0,3 ed il 0,8 % (Ist. del cancro di Berlino, Smithies, Lexer, Heymann, Cellina). Tenendo il dovuto conto della importanza del dato statistico in ragione del numero di osservazioni dal quale è desunto, si ricava la conclusione che la cifra più esatta corrisponde al 0,75-1 %.

Certamente nella valutazione dei dati statistici occorre procedere con notevole cautela in riguardo al numero delle osservazioni, al modo come il materiale venne raccolto e studiato, alla completezza e alla precisione dell'indagine — non sempre seguita dalla ricerca istologica —, alle eventuali cause di errore. Tale premessa vale anche per i sarcomi dello stomaco ed è perciò che alcuni AA. ritengono che il numero dei casi sicuramente accertati dovrebbe essere di molto ridotto. Fontana, ad es., afferma, in un lavoro abbastanza recente (1928), che si possono ammettere come sicuri poco più di 150 casi. Non saprei dire se il Fontana sia arrivato a questa conclusione in base ad un criterio troppo rigido, ma è certo che l'esame accurato delle singole osservazioni fa avanzare dei dubbi, e conferma la opportunità di una revisione per talune. Borrmann avverte che taluni casi, descritti come sarcomi, sono invece cancri a cellule polimorfe ad accrescimento diffuso; l'errore sarebbe facile se con diligenti ricerche istologiche non si riesce a mettere in evidenza quei punti dove la struttura è tipicamente alveolare. Il rilievo è giu-

sto, ma soltanto in parte, e non possiamo accoglierlo integralmente quasi che la disposizione alveolare sia caratteristica unicamente del cancro. In vero anche in alcuni tipi di sarcoma abbiamo talvolta una netta struttura alveolare ed in questi casi la diagnosi differenziale con gli epiteliomi rappresenta la maggiore difficoltà senza l'ausilio di tecniche appropriate, atte a meglio precisare il rapporto tra cellule e stroma, reale od apparente.

A proposito di questi errori di diagnosi (che però non devono essere così numerosi da influire sensibilmente sui dati statistici) crediamo opportuno di ricordare, insieme al Borrmann, come appartengano specialmente alla vecchia letteratura, quando le osservazioni erano ben poche e l'affezione veniva trattata piuttosto come una curiosità anatomica, che non come una entità morbosa. Infatti i casi raccolti dal 1846 al 1900 non superavano la quarantina (Mintz) per diventare 80 nel 1905 (Monti), 88 nel 1907 (Muscatello), 121 nel 1909 (Lofaro), 200 nel 1914 (Forni).

Abbiamo accennato al fatto che alcuni casi riferiti come sarcomi fossero invece dei cancri. Ma non dobbiamo dimenticare anche l'altra possibilità che erroneamente siansi diagnosticati come cancri dei tumori sarcomatosi. Konjetzny, Hesse, ed altri AA., ne fanno menzione riferendosi a casi diagnosticati erroneamente al tavolo anatomico come cancri senza controllo istologico oppure studiati superficialmente dal punto di vista istologico. Ne deducono pertanto che la cifra globale deve ritenersi di parecchio superiore a quella denunziata. Anche volendo accogliere questo rilievo, che ha certamente un fondo di verità, non dobbiamo sopra valutarlo perchè — come osserva Flebbe — le osservazioni e i dati più importanti provengono da Istituti e da Cliniche sulla cui serietà non è lecito dubitare.

Gosset, Bertrand, Loewy, in base a dati clinici ed istologici derivati da osservazioni personali, e dalla revisione dei reperti di altri studiosi, e di recente Condorelli, sostengono che non pochi tumori descritti come sarcomi sarebbero dei fibromi neurogeni (*Schwannomi*) cioè tumori derivati dall'apparato neuro-muscolare della parete gastrica.

Com'è noto questi tumori occupano una posizione intermedia tra quelli sistemici dei nervi periferici (neurinomi di Verocay) e certe forme squisitamente cellulari del sistema simpatico [neurocitomi (Marchand), neuroblastomi (Wright), simpatomi embrionali (Masson)]. Per questi ultimi la caratteristica morfologica è data dalla presenza delle capsule simpatogoniche di Poll (rosette) per il che è facile distinguerli dai sarcomi e dai linfosarcomi coi quali vennero confusi prima della conoscenza delle capsule in parola (Wright, Held, Poll, Wiesel). I primi hanno invece un carattere spiccatamente fibromatoso, non cellulare, e sono distinguibili dai fibromi, dai miomi e dagli endoteliomi perchè costituiti in prevalenza da esili fibrille con nuclei ovali, allungati, disposti di solito a palizzata, disposizione ritenuta anzi patognomonica. La differenziazione dal connettivo fibroso riesce agevole appunto per il modo come i nuclei sono disposti e per la differente colorabilità col Van Gieson delle fibrille neurinomatose da quelle del connettivo. Secondo Verocay l'aspetto a palizzata, considerato caratteristico, indicherebbe la proliferazione blastomatosa delle cellule dello Schwann, che sono gli unici elementi nucleari reperibili nelle fibre nervose. Non tutti gli AA. però concordano nell'ammettere la derivazione ectodermica delle cellule dello Schwann; ad es. Cajal, la cui autorità non può essere messa in dubbio. Wegelin, d'altra

parte, riferendosi alla struttura dei neurinomi, mentre ne riconosce la disposizione a palizzata ammette che derivino dalla guaina connettivale dei nervi. In tale conclusione concordano molti altri AA. (Herxheimer, Wallner, Ribbert, Versé, ecc.).

Alla descrizione data da Gosset, Bertrand e Löwy molto si avvicina il reperto osservato poco tempo fa (1931) in un voluminoso tumore del tenue da Serafini. Si trattava di un tumore capsulato, con sepimenti derivanti dalla capsula, caratterizzato dalla presenza di numerosissime cellule e da una sostanza fibrillare, non collagena, a filamenti sottili colorabili in giallo col Van Gieson, e da elementi piccolissimi, con nucleo piccolo, rotondo e protoplasma oltremodo ridotto, quali si trovano nelle forme più immature dei neurocitomi. In alcuni punti i nuclei affusati non erano disposti in serie, ma a palizzata come nei neurinomi, mentre nelle parti più ricche di cellule si riscontravano, disseminati o raggruppati, degli elementi a tipo neurocitico.

Senza entrare nel complesso argomento della natura mesenchimale o ectodermica delle cellule di Schwann, chiaramente trattato in una completa pubblicazione di Pescatori, della Scuola del prof. De Vecchi, è opportuno tener presente come il problema sia importante dal punto di vista generale della classificazione dei tumori che ne derivano.

Kaufmann — a proposito della malattia di Recklinghausen — giustamente mette in rilievo come in questa malattia, a volte, si abbia il reperto di una neuroneurinomatosi, a volte di una neurofibromatosi o anche di una fibromatosi pura. Inoltre venne dimostrato da non dubbie osservazioni (Prym, Lauche) e di recente da Krumbein, che la disposizione a palizzata si riscontra anche nei miomi, nei sarcomi ed in altre varietà di tumori.

Movendo da queste considerazioni, dalla conoscenza — confermata anche da Gosset, Bertrand e Loewy — che di norma nei neurinomi non si trovano neuriti e tenuto conto della loro rarità, ricaviamo la conclusione che si impongono le maggiori cautele prima di identificare tumori fibromatosi, miomatosi e sarcomatosi come formazioni neurinomatose.

Alcuni tra i tumori dello stomaco vennero classificati e definiti come linfosarcomi per i loro caratteri istogenetici. Contro questa interpretazione abbastanza numerosi ricercatori sostengono che trattasi invece di linfomatosi aleucemiche (Villata). Da qualcuno si ritiene che debbano ascriversi nel gruppo delle linfomatosi aleucemiche i casi con tumore di milza e forse anche quelli in cui coesistevano infiltrati multipli non secondari dell'intestino (Pistocchi). Condorelli mentre conferma decisamente che dalla lettura delle storie cliniche risulta l'esistenza di tumore di milza e di modificazioni del quadro ematologico, è di avviso con Müller che sotto la denominazione di linfosarcoma siano stati anche descritti degli infiltrati linfogranulomatosi.

Avremo occasione di riprendere questo argomento descrivendo il terzo caso. Ma fin d'ora vogliamo mettere in evidenza come la diagnosi differenziale tra linfoadenomatosi aleucemica e linfosarcoma spesso possa presentare notevoli difficoltà, qualche volta anche in casi in cui i dati clinici concordano con quelli anatomici e microscopici. Non sempre lo studio istologico, il più accurato e completo, basta a risolvere il quesito. È ben noto come nella linfoadenosi aleucemica si manifestino lesioni anatomo-patologiche macro- e microscopiche del tutto sovrapponibili a quelle della linfosarcomatosi. Ma non basta. Quando si afferma che la splenomegalia depone piuttosto per la

linfoadenosi si dice cosa che corrisponde al vero in un determinato numero di casi, ma d'altro canto non ignoriamo che esistono casi accertati di linfosarcomatosi con tumore di milza ben evidente. Neanche al reperto ematologico possiamo assegnare valore probativo e decisivo in senso assoluto. È vero che la linfocitosi relativa depone in linea generale per la linfoadenosi aleucemica e la linfopenia per il linfosarcoma, ma sappiamo pure che in quest'ultimo processo qualche volta (quando si producono metastasi midollari) si verifica leucocitosi neutrofila con mielociti e globuli rossi nucleati nel reperto ematologico, o anche linfocitosi relativa, sia pure in via di eccezione.

Prima di chiudere questo argomento accenneremo pure alla linfogranulomatosi, per quanto, secondo la recente statistica di Vasiliu (1929), sia da considerarsi rarissima tale localizzazione nello stomaco, se ne ha raccolti solamente dieci casi. Noi considereremo questa evenienza in riferimento ai tumori dello stomaco per la possibilità di errori diagnostici e per la conoscenza del polimorfismo delle localizzazioni linfogranulomatose.

In riguardo ai primi diremo che la diagnosi macroscopica si inquadra con quella di altre lesioni di tipo linfogranulomatoso reperibili in altri tessuti ed organi. Se queste sono scarse o atipiche e mancano i dati clinici, allora il giudizio diventa difficile o impossibile a farsi all'infuori dell'esame istologico.

In riguardo al polimorfismo della linfogranulomatosi — in taluni casi accentuato, così che si parla di forme pseudo-neoplastiche, di evoluzione blastomatosa, di tipo sarcomatoide o sarcomatoso, di tipo sinciziale o di reticuloma — pure riconoscendo alla stregua di osservazioni personali che talvolta l'atipia è molto notevole nella forma anatomica e nelle strutture istologiche e che il decorso clinico si avvicina a quello delle neoplasie nelle loro molteplici manifestazioni, riteniamo con Sternberg che la essenza del processo sia flogistica e proliferativa e che l'esame istologico permette di formulare un sicuro giudizio, pure se prevalgano i caratteri di atipia. Infatti, lo Sternberg in un lavoro comparso nel 1931 « sulle linfogranulomatosi atipiche », dopo aver affermato che il più delle volte la diagnosi è fondata su basi puramente subiettive e che esistono dei casi in cui si ha un così grande sviluppo di cellule giganti da simulare un sarcoma, dice esplicitamente che anche in questi, a suo giudizio, si sorprendono, con un esame diligente, dei particolari istologici che non lasciano alcun dubbio nell'esatto riconoscimento della vera natura della lesione. Si impone perciò il maggiore riserbo nella definizione di forme atipiche della linfogranulomatosi. Ed apparisce quindi giustificato il rilievo di Abrikossoff quando scrive, in pieno accordo con lo Sternberg, che con la accettazione di forme atipiche il linfogranuloma è diventato un « Sammelbegriff » che comprende tutte le malattie sistemiche del tessuto linfoadenoide.

Abbiamo così rapidamente riassunto alcune quistioni, che riflettono il sarcoma primitivo dello stomaco e la possibilità di errori diagnostici. Pure ammettendo la eventualità di errori di diagnosi, riteniamo però che debbano essere poco frequenti e che diventeranno sempre più rari col perfezionamento delle tecniche istologiche, non limitando le indagini e cercando di completarle e di valutarle insieme ai dati offerti dalla clinica e dal reperto anatomico.

In quanto alla etiologia ben poco sappiamo di veramente accertato. Da alcuni AA. sono accolte senza riserva delle correlazioni ed ammessi dei rapporti causali che da altri vengono posti in dubbio o anche del tutto negati. Così, ad es., nelle osservazioni di Alessandri, Hacker, Kaufmann, parrebbe dimostrata la derivazione dei miomi sarcomatosi dai fibromiomi. D'altra parte invece Ribbert, ed altri, negano nella forma più recisa che dal mioma possa derivare un sarcoma.

Borrmann, Borst, Dionisi ritengono che abbiano notevole importanza le distopie cellulari embrionali. A questo concetto si obbietta che si tratta di una ipotesi difficilmente controllabile. Si è creduto in qualche caso di metterli in rapporto con ulcerazioni pregresse, con cicatrici, con processi infiammatori, con stimoli chimici, fisici e con traumi. L'argomento è troppo complesso e le incertezze che avvolgono la conoscenza sulla etiologia e sulla istogenesi dei tumori sono troppo oscure per farne qui una trattazione d'ordine generale in relazione ai sarcomi primitivi dello stomaco. Vogliamo soltanto far presente che non è sufficiente la coesistenza di una lesione o la precedenza di un fattore traumatico per integrare un principio di causa ad effetto. Caso per caso dovremmo discutere quando e come la lesione siasi stabilita e quali effetti abbia determinato nella mucosa, nella muscolare, nel connettivo, nei vasi, nei nervi in rapporto con la insorgenza del tumore, oppure la intensità del trauma, le modalità con cui si è prodotto o ripetuto, il meccanismo con cui ha agito. Dopo queste premesse ricorderemo però che da un punto di vista generale si tende sempre più ad ammettere la importanza di un trauma unico o di pochi traumi ripetuti per la genesi del sarcoma. Analogamente numerosi AA. e fra questi Cushing e Bailey attribuiscono la maggiore frequenza dei gliomi, a sede cerebellare, nei bambini alle facili e frequenti cadute sul dorso in quella età, ed al conseguente trauma della regione della nuca.

Ribbert, pure affermando che in riguardo ai traumi ci troviamo ancora in un terreno poco sicuro, conclude che per il momento si può solo dire che tra trauma e tumore esiste la possibilità di un rapporto. La difficoltà consiste nel precisare questo rapporto. Cioè se il trauma agisca localmente per una predisposizione in situ, costituita da distopie cellulari, da malformazioni di origine mesenchimali, da germi tumorali della stessa natura o di altro tipo, oppure in confronto di una disposizione oncogena generale.

In riferimento al sarcoma gastrico per quanto Borrmann, Fontana, ecc. neghino ai traumatismi ogni valore, dall'esame, possiamo dire completo, della letteratura sull'argomento rileviamo che il rapporto con fattori traumatici viene ammesso in un discreto numero di casi tra i quali ricorderemo quelli di Brooks, Ziesché e Davidson, Robert, Albu, Ferrero, Villata, Pistocchi, Righetti. Risulterebbe pertanto una percentuale abbastanza alta, tenendo conto che, secondo le più recenti statistiche, i sarcomi si svilupperebbero su base traumatica nel 4-5 % dei casi.

Bormann, nel trattato di Henke e Lubarsch, Flebbe, Konjetzny, Forni, Fontana, Lofaro, e non pochi altri, riassumono largamente tutte le quistioni inerenti a tale categoria di tumori, il che mi esime dal trattarne diffusamente.

Ricorderò solo che più di frequente si sviluppano tra i 40 e i 60 anni, eccezionalmente prima dei dieci anni, di rado dopo i 60: casi di Finlayson, Oger in soggetto di 3 anni e mezzo, di Malvez, Tilger, Souques e Chéne in

pazienti di 80 anni e di Di Giacomo in soggetto di 91 anni. In definitiva si ha un comportamento analogo a quello dei cancri in tale sede. Seguendo una legge ormai generalmente riconosciuta per i tumori, le forme più immature si riscontrano relativamente in soggetti più giovani. Pareva ormai pacifico il ritenere che la frequenza fosse uguale nei due sessi, ma di recente (1930) Balfour e Mc Callum su 44 casi ne trovarono ben 31 in maschi. Così rispetto al sesso i sarcomi tenderebbero a ravvicinarsi ai cancri.

Rispetto alla sede dal confronto delle statistiche di Lofaro, Flebbe, Ziesché e Davidson, Hesse, Forni risulta evidente che il sarcoma ha una netta predilezione per la grande curvatura. In ordine di frequenza segue il piloro, la parete posteriore, la piccola curvatura, la parete anteriore, il cardias, il fondo. In modo riassuntivo Hesse precisa che il 25 % hanno sede nella grande curvatura, il 20 % nel piloro, il 30 % nelle altre parti dello stomaco; il restante 25 % è rappresentato dalle forme diffuse. Più di frequente si originano dalla sottomucosa e dalla muscolare (specialmente i miosarcomi), rispettivamente nel 65-24 % dei casi; di rado dalla mucosa (7 %) e dalla sottosierosa (4 %). In un numero di casi la sede non è precisabile.

Com'è naturale in rapporto con la sede di origine si evolgono più verso l'interno o verso l'esterno (Alessandri). Va ricordato però che secondo Konjetzny la maggioranza dei sarcomi esogastrici peduncolati si iniezierebbero dalla sottomucosa. Ma giustamente Pistocchi si chiede se eventualmente il peduncolo che attraversa i vari piani della muscolare non debba considerarsi piuttosto una propaggine secondaria, dato che esso è nettamente dimostrabile solamente nel caso Nauwerck e in pochi altri. Possono svilupparsi su vecchie ulcere peptiche (caso Moser, ecc.).

Non poche classificazioni sono state proposte da Lecéne e Petit, Sebenstyén e Kolo e da altri AA. La più semplice, ma forse la meglio rispondente al criterio anatomico, come ben ricorda Cellina, è quella di Bertrand e Yates, che li dividono in forme nodulari endogastriche, nodulari esogastriche, infiltranti. A proposito delle forme esogastriche va ricordato che possono raggiungere notevoli volumi fino ad una testa di uomo e, insinuandosi tra i foglietti del peritoneo, simulare dei tumori peritoneali, specie nei casi in cui perdono la connessione con la parete gastrica, rimanendo liberi nel cavo addominale. Di frequente sono capsulati. In rapporto al loro volume determinano delle estroflessioni imbutiformi della parete gastrica e, per disturbi di circolo consecutivi, ulcerazioni della mucosa (Alessandri).

La classificazione di Konjetzny su basi cliniche e anatomiche non ha rispondenza pratica. Più accettabile sarebbe quella di Borrmann con riferimento prevalentemente clinico, il quale li divide in endogastrici, intramurali, ed esogastrici. Classificazione che in definitiva corrisponde a quella usata per altri tipi di tumori connettivali, ad es., i miofibromi dell'utero, che, com'è noto, si dividono in sottomucosi, intramurali, sottosierosi.

Istologicamente sono stati riscontrati tutti i tipi di sarcomi: sarcomi a piccole e a grandi cellule rotonde, a cellule fusate, polimorfi, alveolari, fibro- mio- mixosarcomi, endoteliomi: linfo-emoangioendoteliomi, linfosarcomi. Villata nel suo caso pensa a una forma sarcomatosa del reticolo endotelio della mucosa. A tale ipotesi, sia pure con riserva, si accosta Cellina in un secondo caso di sua osservazione; Ucke in un suo caso descrive delle particolari cellule schiumose.

I più frequenti sono i sarcomi a cellule rotonde e i linfosarcomi; seguono i sarcomi a cellule fusate e i miosarcomi; i più rari sono gli endoteliomi, specie gli emoangioendoteliomi. Borrmann ricorda in proposito che i pochi casi descritti sono in parte dubbi, come quelli di Cignozzi, Fick, Aldegarmann. In rapporto con la struttura istologica varia l'aspetto macroscopico. Può dirsi in genere che le forme ad elementi cellulari meno differenziate e ad accrescimento squisitamente infiltrativo sono più o meno pianeggianti, quelli ad elementi più maturi e nei quali l'accrescimento infiltrativo è scarso sono più o meno circoscritti, a volte peduncolati, come i fibro-mio-sarcomi, i sarcomi a cellule fusate e gli angiosarcomi.

La diagnosi macroscopica rispetto ai cancri, limitatamente alle forme endogastriche, non sempre è possibile. Relativamente facile nelle forme circoscritte, è pressochè impossibile a farsi in quelle ad accrescimento infiltrativo. I vari criteri forniti dagli AA. come la sede, la minore tendenza alle ulcerazioni e alla stenosi, quando sono a sede pilorica, ecc. praticamente hanno poco valore. Di fatto nel maggior numero di casi la diagnosi si precisa con l'esame istologico.

Possono subire processi di rammollimento, di degenerazione cistica, jalina; a volte calcificano più o meno estesamente, come nel caso Tilger. La degenerazione cistica può essere così estesa da trasformare il tumore in una grossa sacca con un contenuto liquido sanguinolento. Possono dare emorragie, eccezionalmente mortali (caso Robert), perforarsi. I processi degenerativi pare siano più frequenti nelle forme esogastriche. In quelle endogastriche i processi ulcerosi e le emorragie sono meno spiccati che nei cancri. A volte si osservano infiammazioni secondarie.

In alcuni casi sono multipli, come in quello di Wunderlich in cui coesistevano due noduli sarcomatosi distinti nel piloro e nel cardias.

Rare le forme secondarie. In un'alta percentuale di casi (65 %, secondo Konjetzny, 70 %, secondo Yates) darebbero metastasi linfatiche, oltre che ematiche. Più di frequente nelle linfoglandole, nel fegato e nel peritoneo, ma anche in altri organi, polmoni, pleura, milza, pancreas, reni, surrene, retto, testicolo, pelle (Leube), meningi (Azzurrini).

La rapidità di accrescimento e l'attitudine a dare metastasi parrebbe meno pronunziata che nei cancri, ma, come è facile intendere, questa affermazione ha un valore limitato in quanto caso per caso è da tener conto della struttura istologica. Infatti i linfosarcomi, ad es., hanno un'alta percentuale di metastasi (76 %). Rare le stenosi piloriche: nel 5 % dei casi secondo Howald, nel 7 % per Lofaro, nel 9 % per Yates; più frequenti le insufficienze. Secondo alcuni ai sarcomi di frequente si accompagnerebbe una gastrite atrofica diffusa (Orator). La sierosa gastrica viene infiltrata meno di frequente che nei cancri; in genere si ispessisce.

Clinicamente Rizzo distingue una forma latente, più frequente nei giovani, una con sintomatologia gastrica e una terza con tumore addominale di più difficile diagnosi, data l'assenza di sintomi gastrici. Di fatto, come avverte lo stesso A., salvo casi eccezionali in cui, ad es., vengono emessi frustoli di tessuto col vomito e con l'acqua di lavaggio, la diagnosi differenziale clinica rispetto ai cancri è estremamente difficile non essendo di nessuno ausilio lo studio radiologico e del chimismo nelle forme endogastriche, per quanto parrebbe che l'assenza di HCl si determini più tardivamente che nel cancro.

Schinz, Baensch e Friedl, in un recente trattato di röntgenterapia (1932), scrivono che la distinzione radiologica dei sarcomi gastrici rispetto ai cancri, di regola non è possibile. Ricordiamo però che stando alle poche osservazioni di Geymüller, Lüdin, Schlesinger, Schwarz, ecc., i sarcomi prediligono la grande curvatura (porzione prepilorica). Assmann, d'altro canto, osserva che — data la diversità di forme anatomiche dei sarcomi e lo scarso numero di osservazioni radiologiche — vi sono ancora pochi dati sicuri atti a consentire una diagnosi differenziale su criteri di assoluta sicurezza. Non manca però di avvertire che i rari miomi, fibromi e sarcomi gastrici sono per lo più tumori circoscritti e perciò radiologicamente danno un'ombra netta.

In un lavoro di Costa di due anni or sono sul linfosarcoma diffuso della parete dello stomaco viene posto in particolare rilievo l'accrescimento armonico del tumore nella parete e l'enorme ingrandimento del viscere con ispessimento delle pareti senza deformazione. Secondo l'A. il reperto anatomico darebbe ragione di quello radiologico, che aveva messo in evidenza l'assoluta immobilità della forma del viscere durante il passaggio del pasto di bario ed il passaggio di questo attraverso una porta non ristretta, mentre le molteplici non profonde immagini lacunari davano argomento per la diagnosi di blastoma.

Busi, per non citare altri, da un punto di vista pratico ritiene di nessun valore la diagnosi differenziale radiologica dei sarcomi gastrici rispetto ai cancri. Di maggiore importanza sarebbe la possibilità di differenziare questi ultimi da altre forme benigne, che comportano una prognosi e qualche volta un comportamento curativo diverso. A suo giudizio il radiologo non è quasi mai autorizzato a formulare la diagnosi di natura di un dato tumore gastrico. Al pari di Assmann però ammette che un difetto di riempimento gastrico di forma ovalare o rotondeggiante, a contorni nettissimi e di non grandi dimensioni orienta verso un tumore benigno ed eventualmente anche verso i sarcomi. Per questi caratteri e più per la molteplicità delle immagini in un caso potè formulare la diagnosi di sarcoma, confermata con l'intervento chirurgico e con l'esame istologico.

Venne anche richiamata l'attenzione su alcuni dati anamnestici e semiologici che in casi particolari potrebbero indirizzare alla diagnosi: l'età giovanile talora, o non avanzata, nei soggetti che ne sono colpiti, la minore tendenza — e comunque tardiva — alle ulcerazioni ed alle emorragie; decorso più lento; assenza completa di ogni sintomatologia gastrica o, in altri casi, dolori gastrici o addominali precoci, continui o accessionali; maggiore facilità di palpazione, minore consistenza ed ottusità alla percussione nelle forme infiltranti; tumore di milza ed ascite per compressione o infiltrazione dei vasi splenici o di altri rami portali. In riferimento al tumore di milza devesi tener presente che non sempre è in rapporto con fatti di compressione dei vasi e che, specie nei linfosarcomi, viene ritenuto secondario a metastasi, per quanto — come sopra si è detto — alcuni dei casi descritti non sieno esenti da critica.

Caso I. — S. Giuseppe, di a. 63, sposato. Dai 18 ai 20 anni fu affetto da blenorragia con orchite; nel maggio del 1932 da una forma influenzale. Il primo dicembre dello stesso anno fu colto da un improvviso dolore al fianco sinistro. Le urine divennero di colorito marcato; non febbre, nè ittero apprezzabile. Con applicazioni locali il dolore violentis-

simo si attenuò di molto, ma non scomparve del tutto. Il 28 dello stesso mese si ebbe una riacutizzazione del dolore con diffusione all'epigastrio. Le urine divennero di nuovo oscure, le feci acoliche.

Perdurando questo stato di cose, ed essendo comparso un manifesto ittero cutaneo, il 2-II-1933 veniva ricoverato in clinica.

E. O. : Subittero, condizioni generali buone, dolori e difesa muscolare nel quadrante addominale superiore destro. Dolente il punto cistico e il punto duodenale.

Fegato: al IV spazio il margine superiore; l'inferiore sorpassa l'arcata costale di 4 dita trasverse e si può seguire fino alla mammillare sinistra; è irregolare, duro, tagliente. La superficie epatica sembra liscia, uniforme, però nella parte mediana del lobo destro si percepisce una rilevatezza a margini indistinti. Milza normale. Modica quantità di liquido libero intraperitoneale.

Apparato respiratorio: base destra rialzata fino all'angolo scapolare. Respiro lievemente soffiante; assenza di fenomeni umidi bronco-alveolari. Negativo l'esame del cuore e dei vasi.

Sondaggio duodenale: presenti le tre specie di bile, ma in quantità scarsa; non esiste sedimento apprezzabile. Tempo di emorragia e di coagulazione normale. Reazione di Ghedini-Weinberg negativa. Gl. rossi 3.800.000; gl. bianchi 11.000; azotemia 0,85.

Reperto radiologico negativo per lesioni organiche gastro-duodenali.

Lo stomaco è dislocato a sinistra e in basso e circoscrive una scarsa tumefazione a sede epatica. Diaframma destro fortemente sollevato e quasi del tutto fisso, specie nei seni pleurici posteriori. Negativa la opacizzazione della vescicola biliare. Nelle urine pigmento biliare, urobilina. Feci acoliche. Durante la degenza temperatura normale. Sospettando un tumore a sede epatica fu decisa la colecistotomia (14-II-1933).

Prima di aprire il peritoneo il paziente ebbe un collasso e moriva restando insufficienti i soccorsi apprestati (iniezione di adrenalina intracardiaci, respirazione artificiale, inalazione di O_2).

Reperto di autopsia (eseguita dopo 24 ore): tinta della cute itterica, stato di nutrizione scadente, scheletro regolare, addome tumido, ferita laparatomica nel quadrante superiore destro.

Nulla di particolare all'esame della teca cranica, delle meningi e del cervello.

All'apertura della cavità addominale colpisce l'enorme aumento di volume del fegato, che si spinge in basso fin all'ombelicale trasversa e a sinistra oltre la mammillare prolungata; è libero da aderenze. Lo stomaco è spostato a sinistra, in gran parte mascherato dal fegato. Il peritoneo che lo riveste, in corrispondenza della piccola curvatura e per un certo tratto della sua parete anteriore, è visibilmente ispessito; l'ispessimento si prosegue fino a raggiungere le vie biliari esterne. La cupola diaframmatica è ricacciata in alto, specie a destra ove raggiunge il margine superiore della terza costola. La milza è libera da aderenze, non aumentata di volume. Nel piccolo bacino si contiene scarsa quantità di liquido limpido a tinta itterica.

All'apertura della cavità toracica l'aia cardiaca è parzialmente scoperta. I polmoni sono liberi da aderenze, nè si contiene liquido libero nei cavi pleurici corrispondenti. Non si rinvengono residui di timo. La punta del cuore è sul margine inferiore della quinta costola, all'interno della mammillare sinistra. Nulla all'esame del pericardio. Il cuore è aumentato di volume; peso gr. 330. All'apertura delle varie cavità nessuna particolare lesione a carico dell'endocardio e degli osti arteriosi e venosi. Nell'atrio e nel ventricolo di destra grossi coaguli cruorosi. Focolai multipli di miocardite callosa, particolarmente rilevabili nel miocardio del ventricolo destro.

All'esame dei due polmoni si rileva edema diffuso a tutti i lobi. Nulla di particolare nelle prime vie aeree e digerenti. All'esame della superficie interna dello stomaco colpisce la presenza di un nodulo di tessuto neoformato, della grandezza di una nocciuola, di colorito grigiastro, avente sede nella parte anteriore, in tutta vicinanza della porzione media della piccola curvatura. Detto nodulo sporge sul piano della mucosa, è retratto nella sua porzione centrale, non ulcerato, di consistenza molle. In profondità si estende fin oltre la sottomucosa, ma in apparenza è nettamente circoscritto rispetto alla muscolare contigua. Nessuna particolare alterazione nelle restanti porzioni della mucosa gastrica e dell'intestino esaminato nelle sue varie sezioni. Il tessuto pancreatico è parzialmente infiltrato in corrispondenza della testa. Alcuni nodi linfatici della regione perigastrica sono moderatamente tumefatti, molli, di colore gigiastro. La bile

defluisce con difficoltà dall'ampolla di Vater in rapporto alla compressione delle vie biliari esterne data l'infiltrazione neoplastica del peritoneo circostante.

Nulla a carico della cistifellea. Il fegato è aumentato di volume e di peso (gr. 3500), grossolanamente deformato per la presenza di numerosi noduli neoplastici sottocapsulari, non ombelicati; alquanto arrotondati i margini. Visto in sezione di taglio il parenchima presenta lesioni degenerative di vario grado e segni di stasi biliare. Larghi tratti di esso sono sostituiti dal tessuto neoformato e si presenta di colorito grigiastro, o grigio-roseo, a volte di aspetto necrotico. Nel surrene sinistro un tipico nodulo adenomatoso della grandezza di una nocciuola.

Negli altri organi addominali e pelvici nessuna alterazione.

Diagnosi anatomica: infiltrazione neoplastica dello stomaco con estese metastasi nel fegato, limitate nei nodi linfatici perigastrici e diffusione al peritoneo circostante con compressione delle vie biliari esterne e ittero; miocardite interstiziale cronica; dilatazione del cuore destro; edema acuto dei due polmoni.

Reperto istologico: I pezzi prelevati sono stati fissati in alcool e in formalina e colorati successivamente in ematossilina-eosina, Van Gieson, Weigert per le fibre elastiche, tricromico di Masson; in parte sono state impregnate secondo la tecnica di Bielschowsky-Maresch. Le stesse tecniche sono state impiegate negli altri due casi.

Stomaco: all'esame dei preparati allestiti da un frammento della parete, prelevato nel tratto ove macroscopicamente fu notato il nodulo di tumore, si osserva quanto segue: a piccolo ingrandimento risulta evidente che il tumore è insorto in un tratto circoscritto della sottomucosa e, accrescendosi prevalentemente in modo espansivo, ha sospinto da un lato la mucosa, dall'altro i piani muscolari sottostanti, che sono spostati lateralmente e in parte atrofizzati. Solo in un punto limitato il tessuto neoformato si spinge fin nel connettivo sottosieroso.

L'attitudine all'accrescimento infiltrativo risulta evidente nella sottomucosa, che, nelle parti contigue al nodulo, è infiltrata con diversa intensità. L'infiltrato attraverso la muscolaris mucosae si diffonde fin nella tunica propria della mucosa sovrastante. Nelle restanti parti della sua periferia solo di rado si sorprendono pochi elementi cellulari neoformati che infiltrano, dissociandole, le fibre muscolari contigue.

La mucosa, nel tratto sovrastante alla porzione mediana del nodulo, pur essendo mantenuta nella sua continuità non lascia più riconoscere alcuna struttura. Si presenta, infatti, come una banda di tessuto uniformemente colorato in roseo con l'eosina, privo di nuclei o di residui di essi.

Trattasi di un evidente processo di necrosi; nelle sedi centrali il tessuto necrotico è rigonfio, di aspetto granulare, sicuramente in rapporto a processi secondari putrefattivi, lateralmente invece sono ancora prescisabili i contorni degli elementi necrotici. In queste sedi si riconoscono elementi d'infiltrazione costituiti da cellule neoplastiche, ma l'infiltrazione neoplastica della mucosa, intensissima si precisa meglio nelle parti immediatamente contigue alla porzione necrotica (fig. 1). Più oltre la mucosa si presenta atrofica e con intensità varia infiltrata da linfociti. I vasi sanguigni sono iniettati.

Il tessuto neoformato presenta una grande uniformità di struttura. Consta, infatti, di cellule ben distinte le una dalle altre, in apparenza disposte senz'ordine alcuno, con nucleo fusiforme, grosso rispetto alla massa citoplasmatica, che forma attorno ad esso un sottile alone, che si risolve in un breve prolungamento. I nuclei per quanto di forma fusata, rotondeggianti, se colpiti in senso perpendicolare al loro maggiore asse, mostrano una evidente irregolarità di forma, ma sono sempre ben colorati con l'ematossilina, a volte voluminosi, ipercromatici.

Lo stroma, studiato nei preparati col Van Gieson, col tricromico di Masson e col Bielschowsky-Maresch, è rappresentato da fini capillari e da esili fibre collagene che ad essi si accompagnano diffondendosi per brevi tratti tra gli elementi del tumore. Si osservano inoltre, in alcune sedi, spessi fasci di connettivo, intersecati da vasi arteriosi e venosi, in continuità col connettivo dei vari strati della parete gastrica circostante.

Degno di rilievo la quasi totale mancanza di processi degenerativi e necrotici da parte degli elementi del tumore e di emorragie. Solo qua e là, specie nei tratti contigui alla mucosa necrotica, si osservano limitati focolai d'infiltrazione costituiti da linfociti e da scarsi monociti, che si approfondano nella compagine del tumore, nel qual caso le cellule neoformate contigue sono in parte necrotiche.

Nella sottomucosa, nelle parti in immediato contatto col tumore, si fa un rilievo che presenta un notevole interesse, si osservano cioè trombi venosi neoplastici. Le cel-

lule che li costituiscono, pur mantenendo le stesse caratteristiche morfologiche già rilevate nel nodulo di tumore, si differenziano in quanto il nucleo, di forma fusata, è più voluminoso, comparativamente meno ricco di cromatina. Si nota inoltre la presenza di scarse cellule giganti con nuclei multipli distinti tra loro, ovoidali, raggruppati centralmente alla massa citoplasmatica.

Pancreas: Il connettivo peripancreatico e interlobulare è estesamente infiltrato. Il tessuto neoformato mantiene immutate le caratteristiche istologiche già rilevate. Frequenti le trombosi venose. Il tessuto pancreatico è in parte atrofico.

Linfoglandola: All'esame di una linfoglandola, prelevata in corrispondenza della regione pilorica, si nota quanto segue: la capsula fibrosa è fortemente ispessita, jalinizzata, in parte infiltrata da elementi mononucleati a tipo linfocitario; gli infiltrati si diffondono nel tessuto pericapsulare ove anzi raggiungono una maggiore estensione.

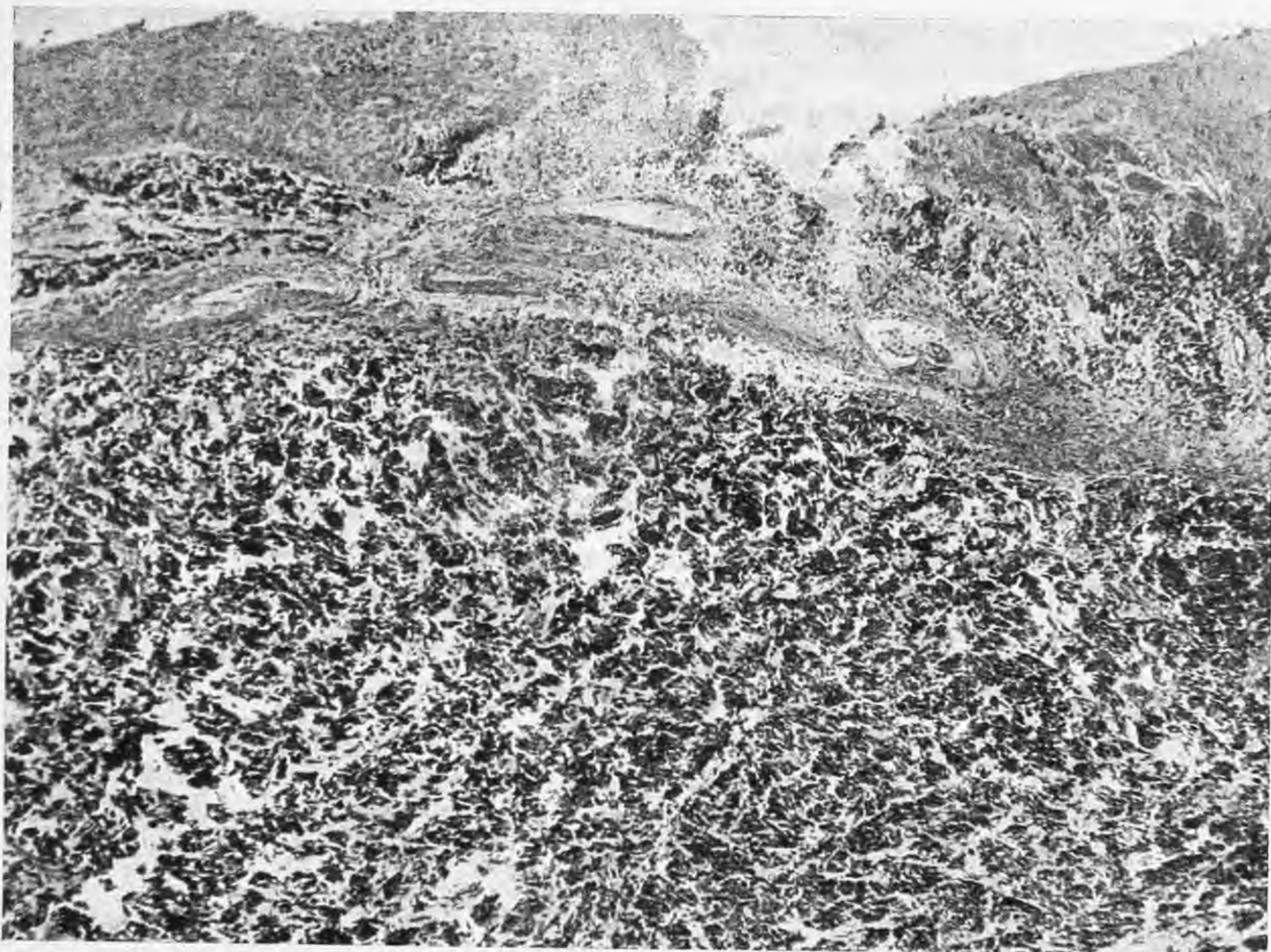



FIG. 1. — CASO I. Vista d'insieme del tumore nella sede di origine. Koristka, obb. 3, oc. 4.

Accanto a questi infiltrati, sempre nella capsula, si individualizzano tipici elementi neoplastici, riconoscibili per i loro caratteri morfologici e tintoriali. Il parenchima glandolare è diffusamente necrotico. Il seno marginale è completamente infarcito da elementi neoformati ancora ben conservati, i quali si diffondono limitatamente in alcuni seni intermediari. In linea di massima l'architettura del tumore nella sede glandolare si mantiene invariata; unica differenza una più accentuata atipia nucleare.

Fegato: anche nei numerosi noduli sparsi nel parenchima epatico la struttura rimane invariata. Sola differenza è data dalla presenza di focolai di necrosi e di emorragie, rilevabili in alcuni noduli. L'accrescimento si mantiene sempre a tipo espansivo-infiltrativo. Il parenchima epatico, nelle parti circostanti ai singoli noduli, presenta lesioni degenerative, che vanno dal rigonfiamento torbido alla degenerazione grassa, o è necrotico. Nelle restanti parti si nota solo una netta dilatazione della rete capillare centrolobulare per stasi recente e la presenza di trombi biliari, numerosi in alcuni lobuli. Gli spazi di Kiernan sono alquanto ispessiti e limitatamente infiltrati da elementi linfocitari, che si dispongono in prevalenza attorno ai canalicoli biliari per un processo di pericolangite.

Lo studio del nodulo di tumore, osservato nella corticale del surrene, permette di accertare che si tratta di una formazione adenomatosa, affatto indipendente dal tumore gastrico.

Nulla di particolare all'esame della milza e dei reni. All'esame del miocardio si conferma la diagnosi di miocardite interstiziale cronica a focolai disseminati.

Nessun dubbio che nel caso in esame trattasi di un sarcoma a piccole cellule fusate. Ciò risulta evidente dai caratteri morfologici delle cellule, dal loro ordinamento, dall'assenza di un vero stroma, dall'accrescimento infiltrativo e dall'attitudine alle metastasi. Il tumore mostra inoltre una tendenza spiccata a diffondersi per via ematica, come si rileva dalla presenza di numerosi trombi venosi neoplastici e dalla limitazione delle metastasi glandolari.

Scarsi i processi necrotici.

Macroscopicamente colpisce, oltre la sede (parete anteriore), la netta delimitazione rispetto al tessuto circostante e l'assenza di ulcerazioni. Comportamento questo pienamente spiegabile col fatto che, trattandosi di un sarcoma ad elementi altamente differenziati, l'accrescimento è bensì infiltrativo, ma prevalentemente espansivo.

Che il tumore si sia iniziato primitivamente nella sottomucosa dello stomaco non apparisce dubbio. L'aspetto macroscopico del fegato — presenza di numerosi piccoli noduli neoplastici — la esistenza di numerosi trombi venosi nel fegato e nel tessuto peripancreatico; la particolare distribuzione del tessuto neoformato nei nodi linfatici invasi — diffusione lungo i seni e invasione parziale del tessuto glandolare — sono caratteri che depongono per una invasione secondaria metastatica di detti organi.

In riferimento ai dati clinici è da rilevare l'assenza di qualsiasi sintomatologia gastrica. La fenomenologia clinica s'inizia ed è sempre dominata da un dolore continuo che, insorto improvvisamente, in un primo tempo rimase circoscritto o prevalente al fianco sinistro, per estendersi poi all'epigastrio. In coincidenza con questo secondo periodo si stabilì netto il quadro di un ittero occlusivo: feci acoliche, presenza di urobilina e di pigmenti biliari nelle urine. E poichè il fegato appariva manifestamente ingrossato fu sospettato un tumore nell'ambito di esso tanto più che il nodo gastrico non era stato svelato neanche con l'esame radiologico in causa della sua sede particolare. Non fu compiuta alcuna indagine sul chimismo gastrico.

In quanto al decorso non può dirsi nulla dato che la morte è in rapporto col collasso cardiaco, insorto all'inizio dell'intervento chirurgico, sicuramente per la esistenza di una miocardite interstiziale, accertata al tavolo anatomico e confermata con l'esame istologico.

Da rilevare infine la tarda età del soggetto: uomo di 63 anni.

Caso II. — R. Pietro, a. 65. Nessuna notizia anamnestica, date le condizioni gravissime dell'infermo. Dai familiari che l'accompagnano si apprende solo che da qualche tempo accusava sofferenze gastriche. A un esame sommario fu rilevato un notevole ingrandimento del fegato, che si spingeva a quattro dita dall'arcata costale: alla palpazione si percepiva grossolanamente bernoccoluto. Rantoli diffusi alle basi dei due polmoni. Temperatura 38,2. Fu posta la diagnosi di probabile tumore gastrico con metastasi nel fegato e focolaio di bronco-polmonite bilaterale. Il paziente, ricoverato nel pomeriggio del 4-II-1933, moriva nelle prime ore del giorno successivo.

Il *reperto di autopsia*, eseguita dopo 24 ore, brevemente riassunto, fu il seguente: stato di nutrizione scadente; colorito della pelle pallido; rigidità cadaverica mantenuta, sviluppo scheletrico regolare; cianosi del letto subungueale. Nulla di particolare all'esame della calotta cranica, della dura madre, delle meningi molli e dei vasi del poligono di Willis. All'esame del cervello solo edema.

Scarso il grasso sottocutaneo, muscoli di colorito come d'ordinario.

All'apertura della cavità addominale il peritoneo parietale e viscerale è liscio, lucente; il fegato sorpassa di 5 dita trasverse l'arcata costale ed è libero da aderenze. Stomaco non aumentato di volume. Milza libera da aderenze. Diaframma nei limiti ordinari. Assenza di liquido libero nello scavo pelvico. I nodi linfatici perigastrici sono tumefatti e di aspetto emorragico. All'apertura della cavità toracica l'aia cardiaca è parzialmente scoperta. I polmoni sono liberi da aderenze. Nei cavi pleurici non si rinviene liquido libero. Negativo l'esame del pericardio nel cui cavo si contiene scarsa quantità di liquido libero. All'esame del cuore si nota solo rigonfiamento torbido del miocardio e dilatazione terminale dell'atrio e del ventricolo destro. Nella porzione iniziale dell'aorta chiazze di ispessimenti arteriosclerosi dell'intima.

Nei polmoni si osservano focolai di bronco-polmonite disseminati nei lobi inferiori e, ciò che più importa, dei noduli di tumore non numerosi, in genere sottopleurici, di forma rotondeggianti, non ben delimitati rispetto al tessuto circostante, che appare congesto, della grandezza da un cece a una nocciuola, di colorito rosso cupo per emorragie, di consistenza pastosa.

La milza è aumentata di volume e di peso (gr. 250); la capsula è uniformemente ispessita. All'esame della superficie di taglio la polpa rossa appare ricca di sangue; poco visibili i follicoli; ispessiti i setti e le trabecole. Notevole nel polo inferiore la presenza di un nodulo di tumore della grandezza di una nocciuola, ben delimitato rispetto al parenchima circostante e avente gli stessi caratteri di quelli già rilevati nei noduli del polmone.

Le vie biliari esaminate *in situ* sono pervie. Il fegato è aumentato di volume e di peso (gr. 2300). Irregolare la superficie esterna per la presenza di numerosi noduli di tumore sottocapsulari, di colorito rossastro per emorragie, non ombelicati, della grandezza da un cece a una nocciuola. All'esame della superficie di taglio tutto il parenchima epatico appare infiltrato da numerosi noduli aventi gli stessi caratteri già descritti. Di frequente sono demarcati rispetto al tessuto circostante da un alone di rammollimento purisimile.

All'apertura dello stomaco, in corrispondenza della sua faccia anteriore e a circa 4 cm. dalla porzione media della piccola curvatura, si nota una massa neoplastica di forma circolare, di aspetto fungoide, avente un dm. di circa 6 mm. e con una notevole escavazione centrale così da risultarne una forma tipicamente a scodella. L'aspetto del tessuto neoformato è grigio sporco, in apparenza necrotico. Nella restante mucosa gastrica nulla di particolare.

Nei reni lesioni degenerative del tipo del rigonfiamento torbido; nel sinistro, al limite tra la corticale e la midollare, un piccolo nodo metastatico della grandezza di un cece avente agli stessi caratteri di quelli già rilevati negli altri organi.

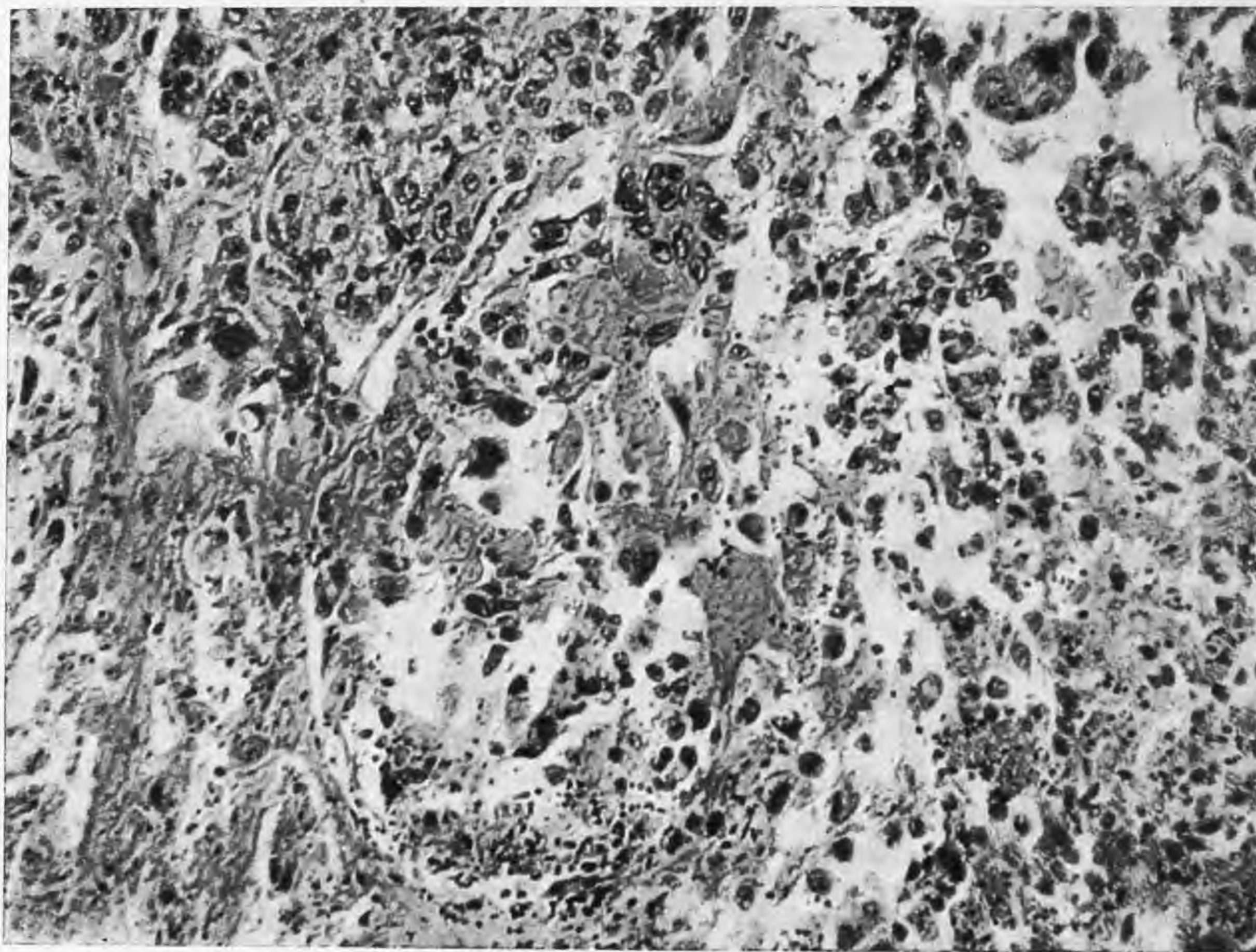
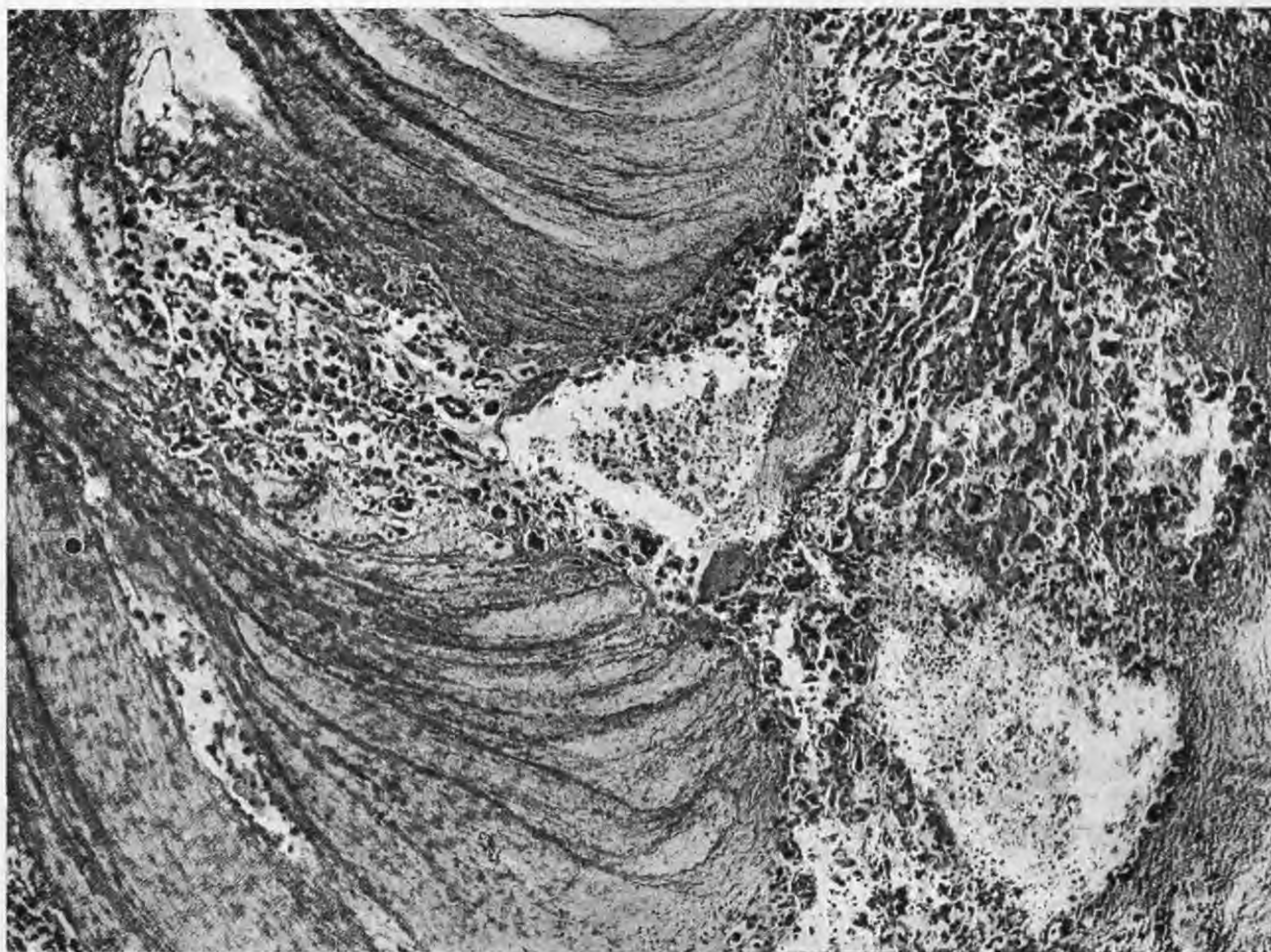
Nel pancreas, nel surrene, nelle prime vie aeree e digerenti, nell'intestino e in tutti gli altri organi esaminati, non si rinvengono particolari alterazioni.

Esame istologico:

Stomaco: Il tessuto neoplastico, che infiltra la parete gastrica, interessa la mucosa, la sottomucosa e per larga estensione si arresta al limite interno dello strato circolare della muscolare; a tratti si spinge fin nel connettivo sottoperitoneale. La mucosa, nelle parti contigue al tumore, è necrotica.

La caratteristica fondamentale del tessuto neoformato è data proprio dalla spiccata tendenza alle necrosi e alle emorragie così estese da rendere estremamente difficile il riconoscimento della sua architettura originaria. Solo in tratti limitati si rinvengono porzioni di tumore abbastanza ben conservati. Per il resto si osservano solo cellule isolate, sparse tra le aree di necrosi, con gravi lesioni nucleari e citoplasmatiche.

Limitando l'osservazione alle porzioni meglio conservate si rileva che esse risultano costituite da cellule voluminose, spesso riunite in sincizi, provviste di nucleo grosso, a volte gigantesco, unico, di forma rotonda, ovale, reniforme, ricco di cromatina e provvisto di un grosso nucleolo, che si colora metacromaticamente e protoplasma ben colorato con l'eosina. Accanto a queste cellule, che costuiscono il tipo predominante, se ne osservano altre che, pur conservando le stesse proprietà tintoriali, sono meno voluminose o hanno un grosso nucleo privo di nucleolo e meno ricco di cromatina. Frammezzo agli elementi cellulari neoformati si riconoscono accumuli di globuli rossi con scarsi globuli bianchi, senza che si precisi attorno ad essi un netto rivestimento endoteliale. In defi-

nitiva si ha l'impressione come se si tratti di spazi sanguigni costituiti dagli stessi elementi tumorali neoformati (fig. 2).

Rare le mitosi; eccezionali le figure di divisione diretta.

Nella muscolare si osservano fini rami venosi, meglio riconoscibili come tali nei preparati col Weigert, il cui lume è completamente occupato da cellule aventi sempre le stesse caratteristiche morfologiche. Ed è importante rilevare come gli elementi proliferati siano in diretto contatto con la parete vasale, non essendo riconoscibile l'ordinario rivestimento endoteliale. Trattasi sicuramente di processi di endoflebite neoplastica, particolare questo importantissimo per la interpretazione istogenetica del tumore.

Nelle parti contigue al tumore la parete gastrica è infiltrata da elementi linfoleucocitari; elementi del genere, non numerosi, si osservano anche nella compagine del tumore.

Manca un vero stroma, al più si osservano esilissime fibrille collagene isolate tra gli elementi del parenchima.

La particolare attitudine del tumore alle necrosi e alle emorragie è meglio documentata con l'esame dei numerosi noduli metastatici, sparsi in ogni parte del parenchima epatico. È facile, infatti, rilevare come essi risultino costituiti da stravasi sanguigni intramezzati da isole di parenchima neoformate estesamente necrotico (fig. 3). Gli elementi del tumore sono relativamente ben conservati, solo in alcuni noduli di limitata estensione. All'esame di quest'ultimi la struttura non differisce sostanzialmente da quella rilevata nel nodulo gastrico. Constano, infatti, di ammassi di cellule polimorfe, iustapposte tra loro, intersecati da spazi sanguigni, aventi sempre le stesse caratteristiche. Le cellule neoformate sono sempre ben distinte tra loro. A tratti si osservano elementi giganti isolati, con grosso nucleo globoso, a posizione quasi sempre centrale, ipercromatico, con citoplasma abbondante, ben colorato con l'ematossilina.

Frequente il reperto di processi di endoflebite neoplastica in numerosi fini rami portali intraepatici.

Il tessuto epatico nelle parti circostanti ai singoli noduli è compresso e limitatamente infiltrato. Spesso al limite tra i due tessuti si nota un alone d'infiltrazione costituito da linfociti, da leucociti mononucleati e in parte da polinucleati neutrofili. Tra gli elementi d'infiltrazione si riconoscono residui necrotici di tessuto neoformato ed epatico.

Il tessuto epatico anche nelle parti distanti dai singoli noduli presenta gravi lesioni degenerative e necritiche. Gli spazi di Kiernan e la capsula fibrosa sono parzialmente infiltrati da elementi linfo-leucocitari.

Gli altri noduli, rinvenuti nei polmoni, nella milza e nel rene sinistro, presentano le stesse caratteristiche morfologiche onde si rinunzia a darne una descrizione particolareggiata. Ci limitiamo a ricordare che anche in queste sedi, specialmente nei polmoni, si osservano evidenti processi di endoflebite neoplastica.

In questo secondo caso — uomo di 65 anni — la storia clinica non fornisce alcun dato utilizzabile.

Anatomicamente va richiamata l'attenzione sulla caratteristica forma a scodella del nodulo gastrico, che faceva sporgenza a mo' di fungo sulla mucosa, sulla topografia — parete anteriore — e sulla netta delimitazione rispetto ai tessuti circostanti, caratteristiche queste non rilevabili nei cancri dello stomaco.

Scarse le metastasi nei nodi linfatici regionali, diffusissime nel fegato, oltre a noduli nei polmoni, nella milza e nel rene sinistro.

Come particolare degno di nota va ricordata la importanza e la estensione delle emorragie e delle necrosi, che costituiscono la nota dominante del tumore nelle sue varie sedi. Comportamento questo che trova raffronto in quello che si osserva, ad es., nel corio-epitelioma maligno o in certe forme rare sarcomatose del testicolo, che secondo Malassez si identificano col corioepitelioma.

L'esame istologico, nel caso in discussione, ha permesso di accertare che trattasi di un sarcoma ad elementi polimorfi, a volte giganti, spesso riuniti in sincizi, intersecati da esilissimi capillari, senza che sia precisabile in essi

un netto rivestimento endoteliale. Ma si ricava l'impressione che si tratti di spazi ematici delimitati dagli elementi stessi del tumore in funzione di endotelio.

È da chiedersi pertanto se si è di fronte a un sarcoma ricco di vasi in cui gli elementi del tumore si siano differenziati a costituire endoteli (Masson), o non piuttosto di un sarcoma angioblastico, essendo implicita in questa espressione il concetto di una derivazione endoteliale. Invero in favore di questa ipotesi depone anche il reperto di processi di endoflebite neoplastica (da noi rilevata nella parete gastrica, ma anche in altre sedi) dai quali sicuramente risulta come gli endoteli partecipino ai processi proliferativi.

I sarcomi angioblastici — diversamente detti angiomi sarcomatodi, endoteliomi, linfo-emoangioendoteliomi — macroscopicamente e istologicamente sono di aspetto molto vario (Borst). In genere hanno un decorso benigno, aggressivo locale; di frequente recidivano ostinatamente (Aschoff). In casi eccezionali assumono andamento maligno, infiltrante e dànno luogo a metastasi multiple.

Sebbene il rilievo abbia un valore affatto secondario, tuttavia va ricordato che l'aspetto macroscopico del tumore nella sede gastrica — aspetto fungoide a scodella — è riconosciuto proprio di alcune varietà di questi tumori.

Lasciando da parte le molteplici quistioni istogenetiche, che concernono la origine di talune neoplasie dagli endoteli di rivestimento di vasi sanguigni, di capillari nonchè dei vasi e degli spazi linfatici, e che riguardano i tumori derivanti dagli spazi linfatici perivasali o dalle cellule avventiziali di Marchand o dal sistema reticolo-endoteliale — secondo le più recenti acquisizioni — (angiosarcoma, endotelioma perivascolare, peritelioma, sarcoma periteliale, emoangioendotelioma perivascolare, sarcoma angioblastico), riteniamo che le strutture istologiche osservate siano ben comprese e definite con quest'ultima denominazione.

Si è discusso — a proposito di questi tumori — se il sangue che vi si riscontra derivi da vasi preesistenti o dagli stessi elementi neoplastici, riconoscendo nei sincizi mesenchimali non solamente la attitudine angioformativa, ma anche la capacità di dar luogo a nuove cellule sanguigne. Si arriva così al concetto di « endoteliomi ematoblastici » multipli o sistemici.

Nel caso attuale potremmo anche riconoscere un carattere sistemico nei rapporti delle cellule tumorali con i vasi sanguigni e nei processi di endoflebite neoplastica riscontrati. Ma non troviamo alcun elemento che autorizzi ad ammettere una funzione ematopoietica, ematoblastica negli elementi mesenchimali da cui deriva. Perciò — come fu detto poco sopra — si conclude che la definizione più generica di sarcoma angioblastico (con metastasi limitate nelle linfoglandole regionali, nel fegato, nei polmoni, nella milza e nel rene sinistro) è quella che meglio corrisponde ad identificare e classificare le lesioni riportate. Viene così ad aggiungersi un nuovo caso di sarcoma angioblastico dello stomaco a quelli fin'ora riferiti nella letteratura, che sono in vero in numero molto scarso e non sempre esenti da critiche.

Caso III. — G. Giovanni, di a. 53, stagnino.

Nulla d'importante nell'anamnesi famigliare. Forte bevitore e discreto fumatore. Sembra abbia sofferto di crisi convulsive nell'infanzia; in gioventù di un'affezione delle tonsille di una certa gravità e d'infestione malarica.

La sintomatologia gastrica ebbe inizio alla fine del dicembre 1932 con una sensazione dolorosa all'epigastrio, che si attenuava con la ingestione dei cibi. Aveva inoltre vomito di materiale liquido acido e stipsi. Verso la metà del gennaio 1933 fu colto da dolore a fascia persistente nella parte alta dell'addome. L'appetito era conservato, il cibo ben tollerato. Il 28 gennaio venne ricoverato in Clinica.

E. O.: Condizioni generali deperite. Il decubito seduto col tronco piegato in avanti, le cosce fortemente flesse sul bacino attenua alquanto il dolore. Non edemi. Numerose linfoglandole del collo sono tumefatte. P. 64; R. 18. Apiressia.

App. respiratorio: respiro vescicolare ridotto alla base sin.

App. cardiovascolare: secondo tono sulla mitrale seguito da un lieve soffio; secondo aortico rinforzato. Pr.: 170/95.

Addome: globoso nei quadranti superiori, retratto negli inferiori.

Fegato: margine inferiore a due dita dall'arcata costale, di consistenza aumentata, dolente alla palpazione. Il margine della piccola ala incrocia la xifo-ombelicale un dito al disopra della ombelicale trasversa. Margine superiore alla quarta costola.

Milza: in sede normale, non ingrandita. La pressione nella sede appendicolare provoca dolore. Emorroidi esterne. Sistema nervoso normale.

Urina: presenza di urobilina e di pigmenti biliari.

Sangue: Hb.: 68; V. gl.: 1,05; Gl. r.: 3.200.000; Gl. b.: 10.500 (7 ore dopo il pasto). Lieve neutrofilia.

Es. radioscopico (4 febbraio 1933): lacuna di riempimento a livello dell'antro che si mantiene anche a svuotamento avanzato.

Pasto di prova (Ewald): dopo 1/4 d'ora. HCl libero assente, ac. totale 15 %, ac. lattico tracce, sangue assente; dopo 1/2 ora: HCl libero assente, ac. totale 14 %, assente ac. lattico e sangue.

Es. radioscopico (11 febbraio 1933): netta immagine lacunare della regione dell'antro dove si palpa una tumefazione dolente (neoplasma).

Durante tutto il periodo di degenza qualche piccola punta febbrile (38°,3 - 37°,5). Si sono avute inoltre frequenti crisi dolorose addominali con rigurgiti acidi. Con una certa rapidità si è formato un blocco glandolare indolente nella regione sopraclavicolare sinistra. Il 17 febbraio compare subittero delle sclere e pigmenti biliari nelle urine. L'ittero si viene accentuando. Lo stato generale peggiora rapidamente. Il 20 nelle parti declive dell'addome lieve riduzione di suono. Il 22 stato soporoso, rigurgito di materiale gastrico nerastro, perdite di feci picee; il 24 coma, polso appena percettibile. Obitus.

Reperto di autopsia (parziale) (eseguita dopo 24 ore):

Stato di nutrizione scadente; colorito della cute e delle mucose visibili itterico; sviluppo scheletrico regolare, rigidità cadaverica mantenuta.

All'ispezione della fossa sopraclavicolare sinistra si nota una tumefazione dalla grandezza di un mandarino. È di consistenza dura elastica; bernoccoluta; la pelle sovrastante è mobile. Praticato un taglio si constata che essa è in rapporto con una tumefazione delle linfoglandole regionali, le quali peraltro sono distinte tra loro, di consistenza piuttosto molle. Viste in superficie di sezione sono di colorito biancastro uniforme; non si osservano aree di necrosi. Altre glandole delle regioni laterali del collo presentano lo stesso aspetto.

All'apertura della cavità addominale il peritoneo parietale e viscerale è liscio, lucente; nel piccolo bacino scarsa quantità di liquido libero. La cupola diaframmatica è nei limiti normali. Il fegato è libero da aderenze e sorpassa alquanto l'arcata costale. La milza è libera da aderenze, non aumentata di volume. Le glandole linfatiche perigastriche, le periportali, le mesenteriche, le retroperitoneali sono più o meno tumefatte. Lo stomaco è modicamente dilatato.

All'apertura della cavità toracica l'aia cardiaca è parzialmente scoperta, i polmoni sono liberi da aderenze, nè si rinviene liquido libero nei cavi pleurici. Nella regione del mediastino anteriore si osserva una linfoglandola tumefatta avente gli stessi caratteri delle linfoglandole del collo.

All'esame del pericardio e del cuore nessuna particolare lesione; sull'intima dell'aorta ascendente limitate chiazze arteriosclerotiche.

All'esame dei polmoni si notano focolai di bronco-polmonite disseminati nei due lobi inferiori; le linfoglandole dell'ilo sono lievemente tumefatte, arrossate, edematose.

La milza pesa gr. 170; lievemente ispessita la capsula; nessuna particolare lesione all'esame della superficie di sezione.

Il coledoco nella sua porzione inferiore è visibilmente compresso per la tumefazione delle glandole linfatiche circostanti; nella porzione alta alquanto dilatato, tuttavia con la pressione sulla cistifellea si provoca la fuoriuscita della bile dall'ampolla di Vater. La bile è fluida, scarsamente pigmentata. Il fegato pesa gr. 1700. La capsula non è ispessita e lascia trasparire ovunque il parenchima circostante. Nel lobo destro si riconosce un nodulo di tessuto neoformato non più grande di un cece; in superficie di taglio appare di colorito grigiastro. Per il resto il disegno del fegato è ben conservato; si notano soltanto segni di stasi biliare. La parete della cistifellea non è ispessita; non si rinvengono calcoli biliari.

Negativo l'esame delle prime vie respiratorie e digerenti e della tiroide.

All'apertura dello stomaco in corrispondenza del terzo inferiore della piccola curvatura si nota una vasta ulcerazione che si estende largamente alla parete anteriore in detta sede. È di forma ovalare avente un diametro massimo di 6 cm. I margini sono alquanto prominenti, molli, indistinti verso l'esterno; il fondo è di aspetto grigiastro. Nessun accenno di stenosi pilorica. La restante porzione della mucosa gastrica non presenta particolari lesioni. Del pari negativo è l'esame dell'intestino nei suoi vari segmenti. Le feci sono in parte di colore piceo.

Nulla a carico del pancreas e delle surrenali. Le glandole linfatiche tumefatte, già rilevate all'ispezione dell'addome, offrono tutte lo stesso aspetto: sono cioè di consistenza molle, grigiastre, tanto all'esame esterno che alla superficie di sezione; non presentano aree di necrosi; in parte sono fuse tra loro.

Nulla di particolare all'esame del rene destro (peso: gr. 145) e dell'uretere corrispondente. Notevoli le lesioni rilevate nel rene sinistro. Infatti, lo spazio pelvico è completamente occupato da un grosso nodulo di tumore che infiltra la parete della pelvi, il tessuto peripelvico e si diffonde per qualche tratto nel sottostante uretere. È di colorito grigiastro, di consistenza pastosa. I calici di primo e secondo ordine sono alquanto ectasici. Il parenchima renale per altro non presenta apprezzabili lesioni.

A carico degli organi pelvici e dei testicoli nulla di particolare.

Nello spessore del diaframma si osserva un piccolo nodulo di tumore avente le caratteristiche già rilevate in altre formazioni del genere.

Esame istologico:

Stomaco: l'infiltrazione neoplastica interessa i vari strati della parete gastrica, dalla mucosa fino al connettivo sottosieroso. Tuttavia essa ha sicuramente il suo massimo sviluppo nella sottomucosa, che è completamente sostituita dal tumore. I due piani della muscolare e il connettivo sottosieroso, per quanto estesamente infiltrati, sono sempre riconoscibili nei loro componenti, anzi quest'ultimo in qualche tratto è libero da qualsiasi infiltrazione.

Verso la superficie interna della parete l'aspetto è vario. Per un tratto esteso la massa neoplastica è in immediato contatto con l'esterno non riconoscendosi più alcuna traccia di mucosa o di residui necrotici di essa. Nelle porzioni laterali, invece, la mucosa è conservata e fortemente infiltrata da elementi del tumore. Centralmente il suo spessore si riduce bruscamente ed è per breve estensione necrotica. Si arguisce pertanto come in tale sede si sia svolto un processo esteso di necrosi della mucosa stessa con eliminazione delle masse necrotiche e formazione di una vasta ulcerazione.

Più oltre la mucosa presenta segni di flogosi attestati dalla iperemia intensa e dalla diffusa infiltrazione dello stromà con elementi linfo-leucocitari e dalla ipersecrezione delle glandole con formazioni di pseudo-cisti per l'ostruzione del lume glandolare verso l'esterno (gastrite catarrale pseudocistica). In loro vicinanza si riconoscono gli ordinari accumuli linfatici della mucosa.

La struttura istologica del tumore risulta interessante per la presenza di cellule connettivali varie di forma e di tipo, tra loro ravvicinate e giustapposte o intersecate da esili fibrille collagene, ben riconoscibili nei preparati col tricromico di Masson e col Bielschowsky-Maresch, di guisa che ne risulta quasi una impalcatura a larghe maglie così irregolarmente disposte da non essere riportabili ad alcuna determinata figura geometrica. Non sempre però lo stroma è formato da esili fibrille. In alcuni punti si ispessisce, le fibre si addossano le une alle altre assumendo per larghi tratti una disposizione fascicolata, oppure addensandosi si sclerotizzano, i nuclei si fanno più rari e meno intensamente colorabili — fino alla omogeneizzazione e alla jalinosi — formando dei fitti intrecci nella compagine del tessuto neoformato. Là dove questo processo sclerotico rag-

giunge la maggiore intensità gli elementi propri del tumore sono più difficilmente riconoscibili. Nei preparati col Weigert per la elastina si mette in evidenza come in detto connettivo non esistano fibre elastiche e neanche residui di tessuto elastico in forma granulare (fig. 4).

I vasi sanguigni propri del tumore sono rappresentati da esilissimi capillari. Ma si osservano altresì dei vasi arteriosi e venosi, sicuramente differenziabili per la disposizione delle varie tuniche e del tessuto elastico.

Il polimorfismo è la nota dominante e caratteristica del tessuto neoplastico che infiltra la parete dello stomaco. Vi si notano infatti elementi vari per forma e per grandezza distribuiti nel tessuto neoformato con la maggiore irregolarità sia in vicinanza

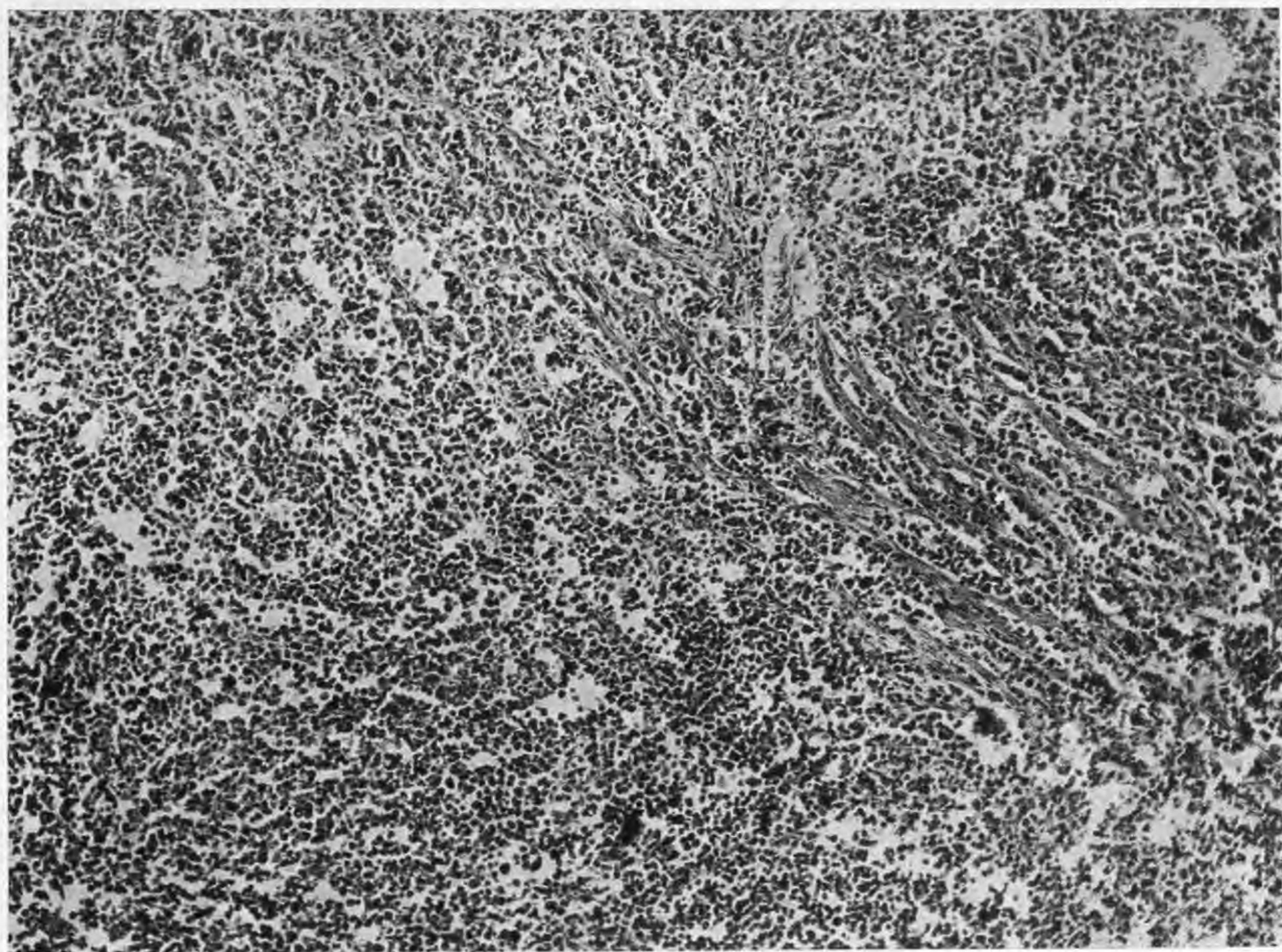



FIG. 4. — CASO III. Infiltrazione gastrica di linfosarcoma originato dal tessuto linfoadenoide, Koristka, obb. 3, oc. 4.

della ulcerazione, sia all'infuori di questa nelle pareti gastriche e nei noduli di ripetizione.

L'esame istologico permette di differenziare i seguenti tipi:

1) cellule con nucleo piccolo rispetto alla massa citoplasmatica, rotondo, cromatina scarsa addensata alla periferia, citoplasma tinto in roseo con l'eosina;

2) cellule con grosso nucleo rotondeggiante ovale, spugnoso, povero di cromatina con uno o due corpuscoli nucleari, membrana nucleare netta, protoplasma relativamente scarso, ma ben colorato con l'eosina.

Entrambi i due tipi di cellule sono di forma rotondeggiante sempre ben distinte tra loro anche se fittamente addossate le une alle altre;

3) cellule con nucleo polimorfo a grosse masse globose circondate da un discreto alone di citoplasma ben tinto con l'eosina (scarse);

4) cellule con grosso nucleo unico, a sede centrale, o con più nuclei, disposti a corona e alla periferia del citoplasma;

5) cellule piccole, a un dipresso della grandezza di un comune linfocito con nucleo rotondo, ricco di cromatina e scarso alone protoplasmatico.

Straordinariamente frequenti le figure di mitosi di ogni tipo: rare le figure di divisione diretta.

Nelle porzioni esterne della muscolare e nel connettivo sottosieroso, oltre il limite della massa neoplastica, si notano fini rami venosi, meglio riconoscibili come tali nei preparati col Weigert, il cui lume è variamente zaffato da elementi cellulari neoformati (trombi neoplastici). Il rivestimento endoteliale delle singole pareti vasali è ben conservato. Il tessuto circostante ai vasi trombizzati è infiltrato da linfociti e da mononucleati scarsi.

Astraendo dai piani superficiali contigui alla mucosa nelle altre porzioni del tumore solo di rado si osservano limitati focolai di necrosi; mai emorragie. Solo singole cellule presentano lesioni degenerative del nucleo caratterizzate da picnosi, cariolisi, carioressi. Le fibre muscolari nei tratti di massima infiltrazione neoplastica sono atrofiche o del

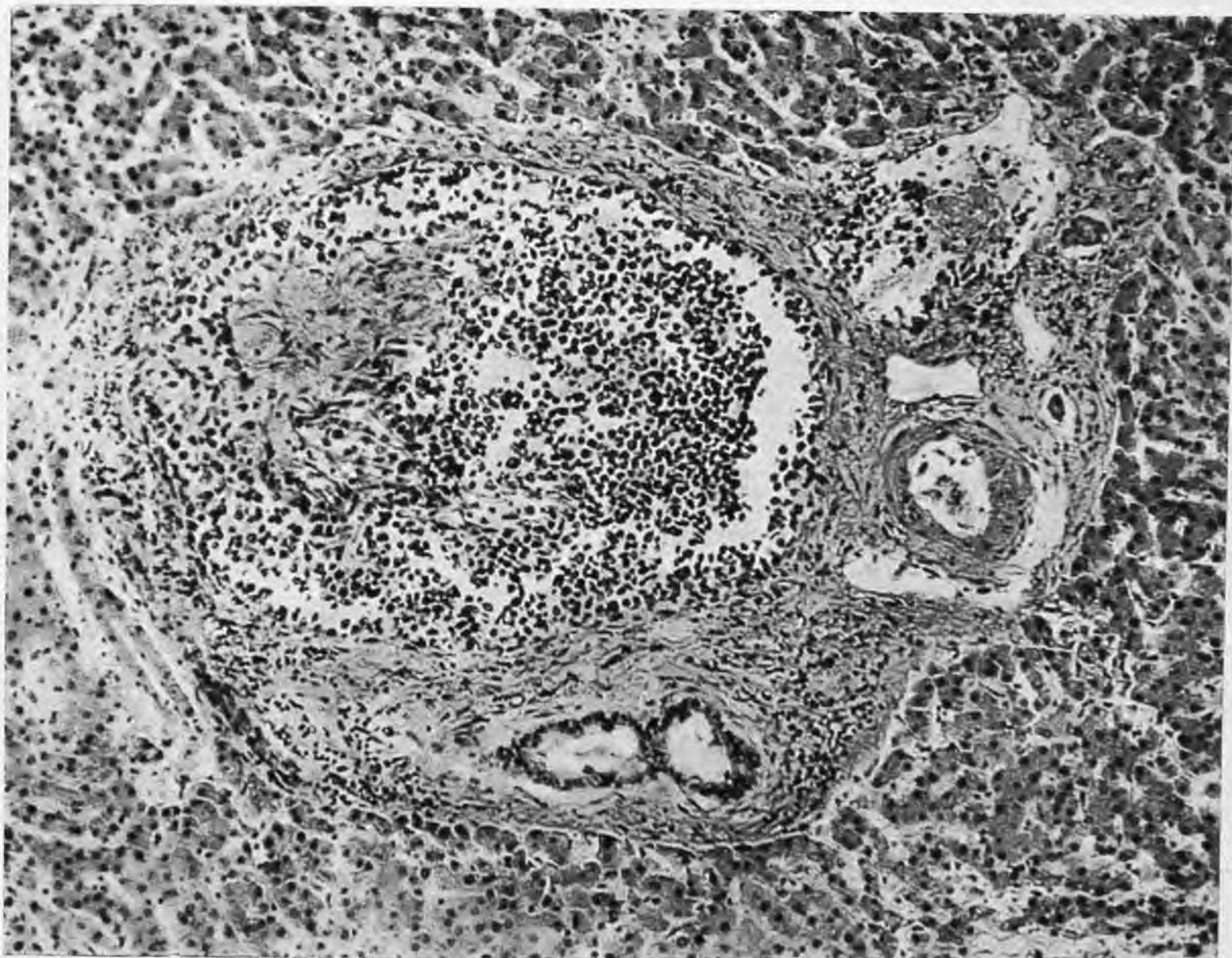



Fig. 5. — Caso III. Nodulo di ripetizione negli spazi di Kiernan; trombo neoplastico. Koristka, obb. 3, oc. 4.

tutto scomparse. Nulla a carico dei nervi. In preparati col May-Grünwald-Giemsa e con l'Unna-Pappenheim non si mettono in evidenza plasmacellule, eosinofili o altri elementi della serie bianca.

Fegato: Ben riconoscibile l'ordinaria architettura. La capsula fibrosa è alquanto ispessita in alcuni tratti, non infiltrata. La rete capillare centrolobulare è moderatamente dilatata in rapporto a stasi recente. Gruppi di cellule epatiche sono cariche di un pigmento ocraceo; per il resto non presentano gravi lesioni degenerative.

In punti circoscritti, già precisati macroscopicamente, gli spazi di Kiernan sono fittamente infiltrati da elementi neoplastici, che si diffondono nei sinusoidi dei lobuli epatici contigui. In conseguenza le travate di Remak sono fortemente dissociate; le cellule da cui sono composte atrofiche. La struttura del tumore è del tutto identica a quella rilevata nel nodulo gastrico. Il lume di alcuni ramuscoli venosi è del tutto ostruito da cellule neoplastiche (trombi), le quali a volte infiltrano limitatamente la parete vasale diffondendosi nelle parti contigue. Notevole il reperto di un trombo in cui tra gli elementi neoplastici si distingue una porzione centrale costituita da connettivo fibrillare neoformato intersecato da esilissimi capillari sanguigni, riconoscibili come tali per la presenza nel loro lume di qualche globulo rosso. Il connettivo neoformato non contrae rapporti con la parete vasale (fig. 5). In preparati col metodo di Bielschowsky-Maresch tra

gli elementi cellulari si distinguono esilissime fibriile reticolari. Le fibre di Oppel nell'ambito dei lobuli epatici invasi dal tumore sono assottigliate, spezzettate; ben conservate nelle restanti porzioni del fegato.

Indipendentemente dal tumore in alcuni spazi di Kiernan, attorno ai fini vasi biliari, si notano infiltrati linfocitari ed un limitato ispessimento del connettivo circostante.

Nodulo diaframmatico: il tessuto neoformato, nel suo insieme di forma circolare, è ben distinto dal tessuto normale circostante che sposta e in parte infiltra. Il carattere infiltrativo si rileva meglio in un secondo nodulo, alquanto discosto dal primo, nel quale gli elementi neoplastici infiltrano le fibre muscolari circostanti dissociandole. La struttura del tumore rimane invariata.

Nelle parti contigue ai noduli si nota qualche piccolo trombo venoso neoplastico. Nessun accenno a fenomeni degenerativi necrotici o ad emorragie.

Lo stesso comportamento si osserva nel nodulo di tumore rilevato nella pelvi del rene di sinistra.

Glandole linfatiche: la capsula fibrosa è fortemente ispessita, parzialmente sclerotica, non infiltrata o solo limitatamente.

Fatta eccezione di alcuni tratti in cui si riconoscono gruppi di cellule linfatiche per il resto il tessuto glandoiare è del tutto sostituito dal tessuto tumorale, il quale presenta le stesse caratteristiche di struttura già rilevate.

In preparati col metodo di Bielschowsky-Maresch tra le singole cellule si riconoscono esili fibre reticolari. In altre sedi lo stroma si ispessisce prevalendo sul parenchima.

Qua e là si rivengono leucociti polinucleati neutrofili isolati e rari eosinofili; mai plasmacellule.

Nelle linfoglandole dell'ilo dei polmoni nessun accenno a metastasi; offrono invece il reperto di una linfoadenite catarrale in rapporto coi focolai di bronco-polmonite, presenti nei due lobi inferiori dei polmoni. Negativo l'esame della milza.

L'ingrandimento del fegato, la tumefazione delle glandole linfatiche del collo, il rilievo di una massa palpabile a sede gastrica, il reperto radiologico di una immagine lacunare nell'antro pilorico, il vomito e più tardi l'emorragia, la presenza di acido lattico avevano giustamente indirizzato il giudizio verso il cancro primitivo dello stomaco. La insorgenza dell'ittero trovava pertanto la sua spiegazione in eventuali metastasi nel fegato, che appariva ingrossato. La epicrisi mentre confermava una estesa infiltrazione neoplastica al terzo inferiore della piccola curvatura dello stomaco con diffusione ai nodi linfatici del collo, del mediastino anteriore, periduodenali, periaortici, ecc., in modo da presentare una invasione quasi a carattere sistematico, dimostrava come l'ittero fosse da mettersi in rapporto con la compressione del coledoco da parte dei nodi linfatici regionali (retrocolici, periportali, ecc.), infiltrati dal neoplasma.

Il reperto anatomico non avendo messo in luce alcun particolare carattere che permettesse la diagnosi di sarcoma primitivo dello stomaco, neppure in linea di probabilità o di possibilità, il giudizio epicritico veniva indirizzato alla conferma di quello clinico di cancro primitivo dello stomaco anche in ragione della frequenza dei tumori epiteliali di tipo immaturo in questo organo.

L'esame istologico però faceva senz'altro escludere che si trattasse di cancro mettendo in rilievo alcuni dati di notevole importanza agli effetti della diagnosi. E prima di tutto la presenza di cellule di varia grandezza, con nuclei a volte molto voluminosi o irregolari, con rapporto nucleo citoplasmatico notevolmente atipico per la scarsezza del protoplasma in confronto al nucleo ricco di cromatina, con figure mitotiche frequenti e irregolari, con uno o più nucleoli. La presenza altresì di cellule non mostruose, ma gigantesche, che per i caratteri morfologici e tintoriali dei nuclei o del nucleo, per

la loro distribuzione e disposizione rispetto al corpo cellulare e per l'aspetto del protoplasma potevano ricordare a volte le cellule di Langhans, a volte quelle dello Sternberg o anche di tipo megacariocitico per le strozzature, le intaccature, e le lobulazioni conseguenti, del voluminoso nucleo disposto a ferro di cavallo. Infine il reperto di uno stroma e di un reticolo collageno con speciali caratteri, in alcuni punti così tenue da essere difficilmente riconoscibile, oppure formato da esili fibrille intrecciate in modo da formare delle maglie ben definite irradiantesi nella massa neoplastica frammezzo a singoli elementi cellulari, in altri invece ispessito, in maniera che in punti circoscritti il tessuto tumorale nè è quasi completamente sostituito.

Se a un primo esame la presenza di alcuni determinati elementi e di un reticolo poteva orientare il giudizio verso la linfogranulomatosi, una più accurata ricerca su sezioni prese in punti diversi, in noduli di riproduzione più recenti, in tratti di tessuto meglio conservati permettevano senz'altro di escluderla. Ed era facile la esclusione per il comportamento del reticolo nei preparati col metodo di Bielschowsky-Maresch, ben diverso da quello che si abbia nella linfogranulomatosi, per la atipia spiccata dei caratteri morfologici di alcune cellule disposte senza alcun ordine con la maggiore irregolarità, per le numerose figure cariocinetiche, per la via di diffusione lungo i vasi sanguigni e per la dimostrazione in questi di trombosi neoplastiche, per il tipo delle alterazioni dei nodi linfatici, del fegato, del diaframma, schiettamente neoplastico, per il rapido decorso e per l'assenza di ogni dato che richiamasse comunque l'attenzione sulla linfogranulomatosi.

Con altrettanta facilità si poteva eliminare la ipotesi di una linfoadenosi aleucemica sebbene non sempre sia agevole al tavolo anatomico di differenziarla dai tumori, specie quando il tessuto assume aspetto neoplastiforme a carattere vegetante o ulcerativo. Giustamente Foltz, che si è occupato delle localizzazioni gastriche nella linfoadenosi, ricorda la difficoltà della diagnosi anatomica macroscopica, quando la localizzazione gastrica rappresenta la lesione più estesa e più grave « anche di fronte a quella presentata dalla milza e dalle linfoglandole e quando manca il caratteristico quadro ematologico della linfoadenosi ».

Nel caso attuale poteva rientrare verso la diagnosi di linfoadenosi aleucemica il carattere per così dire sistemico nella compromissione dei nodi linfatici. Ma in confronto di quest'unico dato si avevano i segni clinici della mancanza di una linfocitosi relativa, del rapido accrescimento della tumefazione glandolare nel collo, il decorso acuto ed il rilievo anatomico della mancanza di tumore di milza, dell'aspetto tumorale delle neoformazioni a sede pelvica, delle trombosi vasali, e quello istologico del tipo delle cellule neoformate nello stomaco, nel fegato, nei nodi linfatici e delle figure cariocinetiche.

Viene così a restringersi il campo della discussione diagnostica ai neoplasmi di tipo connettivale immaturo e precisamente al sarcoma a cellule polimorfe ed al linfosarcoma. Il pleiomorfismo degli elementi costitutivi, la varia e disordinata disposizione, la frequenza delle mitosi irregolari, le trombosi venose, la assenza o la scarsezza dello stroma in campi abbastanza estesi, richiamano senza dubbio l'attenzione verso il sarcoma a cellule polimorfe. D'altra parte non possiamo dimenticare — per quanto i rilievi e le conclusioni istogenetiche in riguardo ai sarcomi in genere presentino spesso notevoli difficoltà ed offrano argomento ad erronee valutazioni — che esistono anche dei

sarcomi di tipo immaturo i quali sono precisamente caratterizzati dal fatto di essere costituiti da elementi indifferenziati, o non completamente differenziati, del mesenchima.

Come osserva Borst in questi tumori troviamo delle strutture che possono paragonarsi col tessuto connettivo embrionale o con tessuto di granulazione, cioè con fasi immature dello sviluppo. Se non che, mentre nel tessuto di granulazione rappresentano fasi evolutive e transitorie, nelle forme neoplastiche la differenziazione si arresta agli stati più immaturi.

Troverebbe così spiegazione come in confronto di alcuni linfosarcomi nei quali prevalgono le cellule rotonde simili a quelle dei centri germinativi disposte in mezzo ad uno scarso reticolo (linfoadenoma tipico di Jolly), se ne osservano altri formati da cellule più voluminose con nuclei fortemente tingibili e con uno o più nucleoli, o anche da elementi mostruosi a nuclei polimorfi (linfoadenoma atipico di Jolly). Senza diffonderci su questo argomento, che riflette il problema istogenetico del linfosarcoma, basterà ricordare che analoghi rilievi erano già stati fatti da Kundrat e confermati da altri AA. quali Ghon e Roman, Aschoff, ecc.

La spiegazione trova il suo fondamento nella embriogenesi del tessuto linfoadenoide che, come è noto, seguendo la magistrale esposizione di Maximow, deriva dal mesenchima embrionale. Alla stregua di questa conoscenza si comprende perciò che a seconda del grado maggiore o minore di differenziazione degli elementi del tumore si possano riscontrare in grado diverso o prevalente rappresentati alcuni dei vari componenti dell'ordinario tessuto linfatico: linfociti, linfoblasti, cellule del reticolo e perciò forme giganti, polinucleate, ecc.

Secondo questo concetto nel caso in esame il polimorfismo sarebbe pertanto in funzione dello stadio di maturazione delle cellule costituenti il tumore, originatosi dal tessuto linfoadenoide normalmente rappresentato nello stomaco dai follicoli linfatici disseminati in ispecie nella regione della mucosa pilorica. Una conferma di questa derivazione istogenetica potremmo ritrovarla nella frequenza della diffusione del linfosarcoma dello stomaco alle linfoglandole regionali per i rapporti della rete linfatica sottomucosa con la mucosa. Inoltre sappiamo che è proprio del linfosarcoma il diffondersi per la via dei vasi e degli spazi linfatici.

Nel caso descritto, la distribuzione del tumore quasi con carattere sistematico a numerosi nodi linfatici, depone piuttosto in favore del linfosarcoma che non del sarcoma che, com'è noto, si diffonde di solito per via sanguigna.

Così pure in favore del linfosarcoma sono i caratteri del reticolo ed in ispecie i rapporti delle singole cellule con gli elementi del reticolo. Tale comportamento è un fatto ben noto e documentato in questa categoria di tumori, come risulta dalle osservazioni di Kaufmann e di numerosi altri ricercatori.

Nè contrasta tale concetto il rilievo di trombosi venose, anche se alcuni AA. affermino che di solito gli elementi cellulari linfosarcomatosi hanno la tendenza ad infiltrare la parete dei vasi arteriosi e venosi, ma non ad invaderne il lume, poichè lo stesso fatto dello sviluppo intravascolare predispone alla trombosi. E lo si comprende facilmente se si riflette alle alterazioni delle pareti e alle modificazioni di circolo. Masson trattando delle trombosi richia-

mava anche l'attenzione sulla presenza di vasi neoformati tra gli elementi cellulari che costituiscono il trombo.

Un solo dato potrebbe deporre contro il linfosarcoma, la vasta ulcerazione, conoscendosi che i fatti ulcerativi ed i fenomeni necrotici si osservano a preferenza nell'ordinario sarcoma che non nel linfosarcoma. In quest'ultimo costituiscono quasi un reperto di eccezione, verosimilmente in rapporto con la rapidità dello sviluppo e dell'accrescimento.

Riassumendo pertanto i diversi elementi discussi per la conclusione diagnostica epicritica crediamo di poter affermare che il caso attuale rappresenta un tipico esempio di linfosarcoma primitivo dello stomaco di tipo immaturo, derivato dal tessuto linfoadenoide della mucosa gastrica. Tale conclusione avrebbe una ulteriore conferma riuscendo a dimostrare che la vasta ulcerazione si è stabilita in noduli contigui, conoscendosi come una delle caratteristiche dei linfosarcomi sia appunto quella dell'origine pluricentrica, di iniziare cioè primitivamente e contemporaneamente in punti diversi della stessa regione.

Ma anche all'infuori di ciò la diagnosi non ammette dubbi o riserve risultando precisata la derivazione istogenetica del tumore per il tipo dei suoi elementi costitutivi ed essendo possibile una sicura differenziazione dagli ordinari sarcomi a cellule polimorfe, malgrado che il loro carattere essenziale sia il polimorfismo. Questo rilievo di ordine istogenetico ha una importanza non soltanto dottrinale, perchè secondo quanto affermano alcuni AA. (Kocher, Exner, Piperato, ecc.) la prognosi operatoria nei linfosarcomi, quando sono limitati alle mucose, è molto più favorevole che non nei comuni sarcomi.

Considerazioni riassuntive.

Dopo quanto abbiamo ricordato a proposito dei singoli casi e dei numerosi altri raccolti nella letteratura, riteniamo opportuno di esporre in poche proposizioni riassuntive quanto ci è risultato dal loro studio, anche se questo non offra argomento a conclusioni di indole generale. Dai rilievi clinici, e rispettivamente da quelli anatomici ed istologici, è risultato:

1) la sintomatologia clinica non ha presentato alcun carattere speciale o differenziale in confronto del cancro primitivo dello stomaco. Nessun dato permetteva di sospettare la forma che invece fu riscontrata. Ciò del resto corrisponde esattamente ai riferimenti che abbiamo dalle storie cliniche di numerosissimi altri casi. In due è accennato a una sintomatologia gastrica, nel primo e nel terzo a una sintomatologia dolorosa, che ha preceduto ogni altro segno e non si è modificata durante il decorso. Tale fatto trova riscontro e conferma in altre osservazioni;

2) nessun rilievo è da farsi in riguardo all'età dei nostri casi, rientrando presso a poco nel limite medio della frequenza precisata dai dati statistici, dal 40° al 60° anno. Mentre quest'ultimi tendono a dimostrare una eguale frequenza nei due sessi, i nostri casi furono riscontrati in soggetti di sesso maschile;

3) in uno (nel terzo) per la ulcerazione del neoplasma è conseguita una emorragia gastrica. Lo studio comparativo di numerosi altri a sviluppo endogastrico dimostra che l'emorragia non è un reperto frequente, come non sono frequenti i processi colliquativi ed ulcerativi in questi tumori ed in ispecie nei linfosarcomi;

4) il chimismo gastrico, nell'ultimo caso in cui fu studiato, ha dimostrato la esistenza di quelle stesse modificazioni che si trovano di solito nel cancro. Poichè fu analizzato in uno solo dei tre casi non è possibile fare delle considerazioni comparative e tanto meno trarre delle conclusioni. Basterà invece ricordare che pure in altri casi di sarcomi primitivi dello stomaco fu trovata assenza di HCl. e presenza di acido lattico. È agevole comprendere come nel cancro (in cui le alterazioni della mucosa sono così importanti e così pure quelle delle pareti per l'interessamento dei linfatici in profondità) per i fatti di gastrite e ulcerativi che ne hanno preceduto e accompagnato lo sviluppo, per le stenosi e le dilatazioni e le abnormi fermentazioni e i disturbi di motilità che ne sono conseguiti, anche le alterazioni del chimismo gastrico possono essere ben diverse da quelle che si osservano nei sarcomi a sviluppo esogastrico con nessun interessamento della mucosa, senza stenosi o ectasie, per il loro differente modo di sviluppo e per la loro diversa sede d'impianto;

5) il reperto radiologico nelle due osservazioni in cui fu eseguito, non ha portato alcun elemento utile per la diagnosi. Nella prima fu negativo per la ubicazione del tumore nella porzione media della parete anteriore. Nella terza in cui la massa neoplastica era palpabile ed a sede pilorica, l'indagine radiologica indirizzava alla diagnosi di cancro. Riteniamo però che in altri casi a sviluppo nodulare o peduncolato estrinseco alla mucosa, senza infiltrazione delle vie linfatiche o segni di stenosi o dilatazione, senza ulcerazioni o alterazioni della mucosa, possa offrire, in connessione con altri dati clinici, utili ragguagli in confronto del cancro dello stomaco. Questi ragguagli risulteranno sempre più completi col succedersi delle osservazioni e dal raffronto dei reperti radiologici con quelli operatori o riscontrati al tavolo anatomico, accuratamente descritti e controllati dall'esame istologico;

6) il decorso in tutti e tre i casi fu molto rapido dopo l'inizio delle manifestazioni morbose. Se questo rilievo venisse ulteriormente controllato e confermato sarebbe da tener presente agli effetti della diagnosi poichè sappiamo che invece il cancro decorre in un periodo di circa due anni. Naturalmente non si tratta di un criterio assoluto. Ma nella eventualità che risultasse accertato, potremmo arrivare alla conseguenza che il sarcoma evolve con maggiore rapidità oppure che ha un periodo di latenza più accentuato in confronto del cancro;

7) lo studio fatto conferma le ben note difficoltà di una diagnosi anatomica esatta, specialmente quando la neoplasia a sviluppo endogastrico sia localizzata al piloro e non circoscritta, ma abbia caratteri infiltrativi. La integrità della mucosa, lo sviluppo a questa estrinseco, murale e circoscritto o anche peduncolato senza che si abbia alcun accenno alla gastrite poliposa, oppure sottosieroso, la mancanza di infiltrazioni, di segni di stenosi o di ectasie, la esiguità dello stroma e la poca consistenza del tessuto neoformato, anche all'infuori di fatti colliquativi, la non modificata o poco alterata motilità dello stomaco, la non compromissione dei linfatici parietali e dei nodi linfatici regionali, la diffusione per via sanguigna dimostrata dalle metastasi, le trombosi venose, sono tutti elementi che guidano alla diagnosi macroscopica su dati di non dubbio valore. Alcuni però non sono bene apprezzabili, ovvero non concordano. Così, ad es., il comportamento dei nodi linfatici che, come abbiamo visto, nei sarcomi dello stomaco è diverso in paragone di quanto si verifica in quelli di altre regioni, con ogni verosimi-

glianza per i rapporti delle vie linfatiche col tessuto linfoadenoide della mucosa;

8) lo studio fatto e la comparazione con altri casi raccolti nella letteratura, mentre conferma le difficoltà di una classificazione su fondamento istogenetico dei sarcomi primitivi dello stomaco, dimostra che in qualcuno le strutture istologiche permettono una sicura differenziazione. Così fu possibile classificare il primo come sarcoma a piccole cellule fusate, il secondo come sarcoma angioblastico, il terzo come linfosarcoma a tipo immaturo originatosi dal tessuto linfoadenoide della mucosa. In questo ultimo la infiltrazione neoplastica dei nodi linfatici costituiva una delle note predominanti, ed il polimorfismo fu considerato non tanto quale espressione di atipia degli elementi come negli ordinari sarcomi polimorfi quanto della loro derivazione e del loro grado di differenziazione. Si comprende però, dato il loro aspetto istologico, come tumori di questo tipo vengano, e sono stati descritti, col nome di sarcomi a cellule polimorfe magno-globo-cellulari, a cellule gigantesche, ecc. Lo stesso Masson del resto riunisce sotto il nome di sarcoma linfoblastico in parte il sarcoma linfoblastico di Ribbert, in parte i sarcomi a grande cellule.

Abbiamo così cercato di riassumere alcuni elementi che possono condurre alla diagnosi di sarcoma primitivo dello stomaco. In epilogo del nostro studio vorremmo avanzare una ipotesi che si basa su di un criterio di analogia e sui reperti istologici. Come la linfomatosi aleucemica ad evoluzione blastomatosa può considerarsi, da un punto di vista strettamente istologico, una forma non ancora ben definita tra la comune linfoadenosi aleucemica ed il linfosarcoma, così il linfosarcoma atipico, cioè ad elementi altamente anaplastici ed immaturi, potrebbe rappresentare una forma interposta tra il linfosarcoma ordinario, costituito da elementi di tipo linfocitico e linfoblastico, ed il comune sarcoma a cellule polimorfe. Si intende perciò la difficoltà di differenziare queste due ultime forme;

9) una revisione critica dei casi descritti come sarcomi polimorfi o giganto-cellulari, ecc., con ogni probabilità metterebbe in luce che molti o alcuni di questi, derivando dal tessuto linfoadenoide della mucosa, dovrebbero invece essere classificati tra i linfosarcomi nel senso da noi indicato. La diffusione esclusiva e prevalente per via linfatica, come nel cancro, potrebbe essere un indice di tale origine e spiegarsi con i rapporti del tessuto linfoadenoide con le vie linfatiche della parete gastrica e con i nodi linfatici.

RIASSUNTO.

L'A. riferisce su tre casi di sarcoma primitivo dello stomaco e, per i loro caratteri morfologici ed istogenetici, classifica rispettivamente il primo: sarcoma fusocellulare; il secondo: sarcoma angioblastico; il terzo: linfosarcoma.

Premessa una breve esposizione critica sulle attuali conoscenze intorno ai tumori mesenchimali dello stomaco e descritti con qualche dettaglio i caratteri istologici propri a ciascuno dei casi da lui osservati, conclude: lo studio di tre casi di sarcoma primitivo dello stomaco conferma la difficoltà di una sicura diagnosi differenziale clinica, radiologica ed anatomica rispetto al cancro.

Ricordati i dati più importanti per la diagnosi, viene messo in rilievo come solamente un accurato esame istologico consenta alcune volte di precisare i vari tipi di tumore su fondamenti istogenetici.

BIBLIOGRAFIA.

ABRIKOSSOFFF. Virchow's Arch., v. 275, 1929.
ALBU. Cit. da BORRMANN.
ALESSANDRI. Policlinico, 1903.
ANTONOW. Frank Zeitschr., v. 40, 1930.
ANZILLOTTI. Rad. medica, 1930.
ASSMANN. *Die Klinische röntgendiagnostik*, Ed. Vogel, 1924.
AZZURRINI. Lo Sperimentale, 1912.
BACH. Cit. da BORRMANN.
BALFOUR a Mc. CALLUM. Surg. Gyn. a. Obstr, 1930
BASTIANELLI P. Arch. it. di chirurgia, 1927.
BAUMAKER. Brun's Beitr., v. 148, 1930.
BERTRAND. Cit. da BORRMANN.
BLASI. R. Pathol., 1932.
BORRMANN. HENKE a LUBARSCH. *Handb. der spez. pathol. Anat. u. Histol.*, v. 4, 1, 1926.
BORST. *Pathol. Histologie*. Ed. Vogel, 1922.
BROOKS. Ref. Zeitschr. f. Chir., 1898.
CANTELLI. Boll. Sc. Med., 1911.
CAPPELLO. Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1897-98.
CELLINA. Arch. it. di Anat. e Istol. patologica, 1931.
CIGNOZZI. Rif. medica, 1905.
CHOSROJEFF. Ziegler's Beitr., v. 54, 1912.
CONDORELLI. Riv. di clinica medica, 1929.
CUSHING a BAILEY. *A classification of the tumors of the glioma*, ecc., Ed. Lippincott Comp.
COSTA. Il Cancro, v. 3°, 1932.
DENECKE. Ziegler's Beitr., v. 89, 1932.
DI GIACOMO. Policlinico, 1914.
DIONISI. Lezioni di anatomia patologica, 1912-13.
DONATH. Virchow's Arch., 1909.
EHRLICH S. L. u. DERMANN G. L. Virchow's Arch., v. 258, 1925.
EXNER. D. Zeitscr. f. Chir., v. 153, 1920.
FABOZZI. Gazz. int. med. pratica, 1902-1904.
FEDOR. Arch. Kl. Chir., v. 159, 1930.
FENWICK, Lancet, 1901.
FERRERO. Policlinico (S. Pr.), 1927.
FICHERA. Tumori, 1917.
FINLAYSON. Ann. de méd. et chir. infant., v. 4, 1900.
FLEBBE. Frank. Zeitschr., v. 12, 1913.
FOLTZ. Policl. (S. M.), 1927.
FONTANA. Arch. it. di Anat. e Istol. patologica, 1928.
FORNI. Riforma medica, 1914 (ripr. estesa letteratura).
FRANGENHEIM. ZWEIFEL u. PAYR. *Die Klinik der bös Geschwülste*. Ed. Hirzel, 1925, v. II.
FRAZIER. Cit. da BORRMANN.
GALAVOTTI. Pathol., 1931.
GEYMÜLLER. D. Zeitschr. f. Chir., v. 140, 1917.
CHON u. ROMAN. Frank Zeitschr., v. 19, 1916.
GOSSET, BERTRAND e LOEWY. Journ. de Chir., v. 23, 1932.
HELD. *Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren*. Leipzig, 1909.
HERXHEIMER u. ROTH. Ziegler's Beitr., v. 58, 1914.
HESSE. Centr. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., v. 15, 1912.
HOSCH. D. Zeitschr. f. Chir., 1907.
JAKI. D. Zeitschr. f. Chir., v. 210, 1928.
KLAGES. Arch. f. Klin. Chir., v. 165, 1931
KOHN. Arch. f. mikr. Anat., v. 62, 1903; v. 70, 1907.

KONJETZNY. Ergebn. d. chir. u. Orthop., v. 14, 1921; M. med. Woch. 1920; Dtsch. Chir., 1921; Lief., 46, F. I.
KRUMBEIN. Virchow's Arch., v. 255, 1925.
LAUCHE. Virchow's Arch., v. 257, 1925.
LECÈNE ET PETIT. Rev. de gynec. et de chir. abdom., 1903.
LEXER. Verhandl. der Ges. f. wissen Heilk. Königsberg, 1910.
LOCKWOOD, BRUCE C. Journ. am. med. ass., v. 98, 1932.
LOSIO. *I tumori dello stomaco*, Pavia, 1910.
MAFFUCCI. Cit. da MONTI.
MAGI. Policlinico (S. Pr.), 1920.
MARCHAND. Festschr. f. R. Virchow, Berlin, 1891.
MARTINI. Giorn. R. Acc. med. di Torino, 1907.
MASSON. *Diagnostics de laboratoire.*, Ed. Maloine, 1923.
MAXIMOW. MÖLLENDORD. Handb. der mikr. Anat. der Mänschen. Die Gewebe, v. 2, p. 1.
MINTZ. Berl. kl. Woch., 1900.
MITTELBECH. Centr. f. allg. Path. u. path. Anat., v. 55, 1932.
MOLOTKOW W. Centr. f. allg. Path u. path. Anat., v. 53, 1931-32.
MONTI. La Clin. medica italiana, 1905.
MOSER. D. med. Woch., 1903.
MÜLLER. Cit. da BORRMANN.
MUSCATELLO. Soc. med. chir. di Pavia, 1906.
NASSETTI. Tumori, 1914-15, 1921.
OLINTER RAGNAR. Centr. f. allg. Path. u path. Anat., v. 51, 1931.
ORATOR. Virchow's Arch., v. 256, 1925.
PESCATORI. Tumori, v. 15, 1929.
PERRY a SHAW. Guys. Hospit. Reports, 1892.
PIERI. Policlinico, Sez. Chir., 1910.
PISTOCCHI. Policlinico, Sez. Chir., 1923.
POLL. HERTWIG. *Hand. der Entwicklungsgeschichte.*
PRYM. Cit. da KRUMBEIN.
RIBBERT. *Geschwülstlehre*, Bonn, 1904.
RIGHETTI. Acc. med. chir. di Perugia, 1923.
RIZZO. Policlinico, Sez. Pr., 1929.
ROBERT. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris, T. 24, P. 294.
ROSSI. Osp. Maggiore, 1923.
SCHIASSI. Boll. Soc. med. di Bologna, 1913.
SCHINZ H. R., W. BAENSCH, u. E. FRIEDL. *Lehrb. der Röntgendiagnostik*, Ed. G. Thiene, 1932, v. 2, p. 1280.
SCHLESINGER. W. kl. Woch., 1916.
SCHOSSERER. W. kl. Woch., v. 33, 1929.
SERAFINI. Il Cancro, vol. II, n. 4, 1931.
SIMON. Ref. Berl. Kl. Woch., 1921.
STERNBERG C. Ziegler's Beitr., v. 87, 1931.
SUSSIG. D. Zeitschr. f. Chir., v. 226, 1930.
TADDEI D. e A. BUSI. *Semeiotica fisica. Terapia e diagnostica radiologica*, Ed. Torinese, 1933.
TILGER. Virchow's Arch., v. 133, 1893.
UCKE. Virchow's Arch., v. 263, 1927.
VASILIU TITU. Centr. f. allg. Path. u. pathol. Anat., v. 46, 1929.
VENTURELLI. Arch. di Morgagni, 1915.
VEROCAY. Ziegler's Beitr., v. 48, 1910.
VILLATA. Minerva medica, 1928.
WALLNER. Virchow's Arch., 237.
WUNDERLICH cit. da BORRMANN.
YAMANE. Centr. f. allg. path. u. path. Anat., v. 31, 1920-21.
YATES. Ann. of. Surg., 1906.
ZIESCHÉ u. DAVIDSHN. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. med. u. Chir., v. 20, 1909.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLII Roma, 1° Aprile 1935 - XIII Num. 4

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: Prof. C. Frugoni.

Il "segno del soldo" nel pneumoperitoneo

per il dott. Arnaldo Pozzi, assistente e docente.

Alla peritonite perforativa spetta, in buona parte dei casi almeno, una fenomenologia imponente di rapidissimo sviluppo.

Segnalata al primo istante da un dolore violento, che non di rado con la localizzazione precisa dà indizio della sede del male, non tarda a produrre un grave collasso accompagnato da vomito; questo manca in alcuni casi di perforazione ampia dello stomaco per svuotamento del suo contenuto nella grande cavità peritoneale.

In alcuni casi la parete del ventre si irrigidisce fino a dare il ventre a barca, almeno nelle prime ore; più sovente forse si osserva una tumefazione rapidissima e cospicua con i segni classici del pneumoperitoneo: *pneumoperitoneo totale*, eccetto nel caso che aderenze pregresse mantengano limitata la raccolta gassosa in breve spazio: *pneumoperitoneo parziale.*

Può accadere tuttavia che la perforazione di un organo avvenga in un ammalato in gravi condizioni generali, per es. in un tifoso, ed allora mancano i vomiti, la difesa è appena accennata, il dolore improvviso, sempre presente, può essere interpretato come dovuto ad altre cause.

Così pure le perforazioni che non avvengono nel cavo peritoneale libero, ma che si manifestano in flogosi peritoneali progressive, possono non dare sintomi che spicchino chiaramente nel quadro morboso.

Si ricordi a questo proposito quanto sovente esiste già una perforazione da appendicite acuta senza che il quadro clinico consenta di diagnosticarla.

Ma, a parte tali casi, la diagnosi di peritonite acuta da perforazione, anche quando la maggior parte dei sintomi clinici siano presenti, offre quasi sempre una certa difficoltà e spesso anzi essa si basa essenzialmente sull'anamnesi.

La nozione infatti che il p. ha sofferto in precedenza di un processo morboso, come ad esempio un'ulcera gastrica o duodenale, il tifo, delle coliche biliari, appendicolari, ecc., è uno dei punti più importanti per la diagnosi di peritonite perforativa. D'altra parte in pratica è noto come in presenza del tripode classico: dolore improvviso atroce in alto nel ventre, contrattura rigida di tutta la parete, esistenza di antecedenti gastrici precisi, il medico può far diagnosi di perforazione alta del tubo digerente e senza indugio fare intervenire chirurgicamente.

Attendere altri sintomi d'allarme infatti è spesso illusorio, in quanto non intervenendo essi che con la peritonite settica diffusa, rendono la diagnosi sempre più esitante e la speranza di guarigione più aleatoria.

Nè, si può dire, che dal punto di vista semeiotico, segni fisici particolari possano in certo qual modo essere in grande ausilio per la diagnosi, quasi nessuno presentando caratteristiche assolutamente particolari.

All'ispezione il ventre nelle prime ore appare immobile, piatto o retratto. La respirazione è unicamente costale. La palpazione dolce, anche su questa parete di legno, può qualche volta essere istruttiva, nel senso che, esercitandola dolcemente, a riprese, in modo che l'ammalato rilasci il più possibile l'addome, può mettere in evidenza un punto più doloroso.

Per Ruhnam nelle perforazioni da ulcera sarebbe costante il segno di Blumberg dato da un dolore vivo provocato dal ritiro brusco della mano applicata sulla parete addominale.

Alla percussione il solo segno che permetterebbe spesso di apprezzare la presenza di gas libero nell'addome, è la *sonorità preepatica*. Essa infatti è frequente a rilevarsi e, se coesiste con un ventre perfettamente piatto, l'associazione dei due sintomi, per quasi tutti gli AA. è di grandissima importanza diagnostica.

Tuttavia la scomparsa di ottusità dell'area epatica, un tempo ritenuta classica nel pneumoperitoneo, per interposizione di gas fra il fegato e la parete costale, ha perduto col tempo quasi ogni valore, essendosi riconosciuto che basta per produrla un alto grado di meteorismo.

Oppenheim, che ha studiato questo argomento, ritiene che la scomparsa dell'area epatica nel meteorismo dipenda non da interposizione di anse intestinali, ma dalla spinta esercitata dal colon sul fegato che è costretto a portarsi indietro e posteriormente, ruotando sul suo asse frontale. Nessuna influenza eserciterebbe invece la tumefazione gassosa del tenue.

Leube tuttavia fa notare che quando il meteorismo è la causa della modificazione dell'ottusità epatica è sempre reperibile un piccolo residuo dell'ottusità stessa, sulla linea ascellare media d. all'altezza della 8ª costola, rilevabile facendo porre il p. sul fianco sin.; mentre quando vi è aria liberamente mobile qui si rileva suono timpanico, in luogo dell'ottusità epatica.

Nella realtà, se in casi di meteorismo parziale suol essere possibile la delimitazione sull'addome di aree a risuonanza differente (non sempre di fa-

cile interpretazione), nel meteorismo generalizzato il suono timpanico intestinale con l'aumentare della pressione tende a confondersi in un suono più alto o più breve; per la spinta in alto del diaframma diminuisce di altezza l'area di ottusità epatica, aumenta lo spazio semilunare di Traube, resta limitata la mobilità respiratoria dei margini polmonari inferiori. Non sempre è facile quindi riconoscere se il gas che mantiene tumefatto il ventre è contenuto nell'intestino o ha invaso liberamente la cavità peritoneale, se si tratta in altre parole di meteorismo o non piuttosto di pneumoperitoneo o *meteorismo peritoneale* come altri la chiama.

Si può dire tuttavia che in questo secondo caso il timpanismo ha una tonalità assai bassa ed uniforme su quasi tutto l'addome per essersi trasformata la cavità tutta in un unico spazio ripieno di gas, mentre le anse intestinali sono spinte contro la colonna vertebrale.

Oltre a ciò, la trasmissione del suono plessico, praticando la percussione ascoltata, avviene in modo uguale su tutti i punti dell'area timpanica ed il murmure respiratorio, si percepisce diffusamente su tutto l'addome (Vanni); tali fatti mancano invece nel semplice meteorismo in cui le parete di molte anse distese e di calibro disuguale ostacolano l'ulteriore trasmissione dei suoni nel ventre.

Altri AA. hanno richiamato l'attenzione sull'esistenza di particolari segni acustici rilevabili nei casi di pneumoperitoneo. Brunner ha descritto uno sfregamento diaframmatico, quale segno precoce di perforazione gastrica. Si tratterebbe di uno sfregamento di timbro metallico, al disotto dell'arcata costale, che ricercato sistematicamente sarebbe stato dall'A. ritrovato in quasi tutte le perforazioni gastriche. Brunner interpreta questo rumore come dovuto al liquido gastrico mescolato ad aria, esistente tra il diaframma e lo stomaco disteso; successivamente, sempre secondo Brunner, potrebbe essere dato dallo sfregamento sullo stomaco del rivestimento purulento del peritoneo.

Hustin pure ha descritto tre sintomi:

1) la propagazione fino al livello ombellicale dei rumori toracici, dei rumori del cuore specialmente, attraverso la cassa di risonanza formata dalla cavità addominale distesa dal gas. Lo stesso Hustin ritiene però che il meteorismo intestinale può agire ugualmente da cassa di risonanza ed anzi per Bayley questo sarebbe un eccellente segno di occlusione intestinale;

2) degli sfregamenti peritoneali dovuti alla presenza dell'essudato che ricopre lo stomaco, il fegato, il peritoneo parietale, percettibili a livello dell'arcata costale o dell'angolo epigastrico; detti rumori sarebbero del tutto paragonabili agli sfregamenti pleurici;

3) un tintinnìo metallico, bruit argentino, dopo ogni espirazione, dovuto al passaggio di una bolla di gas uscita dallo stomaco attraverso la perforazione, e che viene a scoppiare nello spandimento liquido circostante.

Tutti questi sintomi, senza fare eccezione, non apportano però in realtà valido appoggio alla diagnosi: la loro ricerca dovrebbe essere più frequente per poter giudicare equamente del loro valore clinico.

Ciò premesso, è facile comprendere come il più delle volte quindi si sia portati a richiedere ausilio all'indagine radiologica per poter porre la diagnosi di pneumoperitoneo, dato che la radiologia può in questo campo agevolare notevolmente il diagnostico, riuscendo a mettere in evidenza quasi sempre, raccolte anche molto piccole di gas in peritoneo.

Il suo concorso però in pratica può essere ostacolato da varie condizioni, prima fra tutte quella in cui la diagnosi debba essere fatta in luoghi isolati e quindi lontani da centri ospitalieri e da apparecchi radiologici. D'altra parte è anche noto, che è sempre bene risparmiare al p. il più possibile ogni movimento per non aggravare la sintomatologia e per non ostacolare le difese, anche tenui, che l'organismo cerca di opporre al diffondersi del materiale settico nella cavità peritoneale; infine deve sempre preoccupare la celerità dell'intervento chirurgico, al quale solo è affidata la salvezza del paziente.

Queste considerazioni, e molte altre che potrebbero farsi, vengono quindi senza dubbio a limitare alquanto la ricerca radiologica, pur essendo noto che per tali casi può essere sufficiente l'aiuto di un apparecchio radiologico anche di piccola portata facilmente trasportabile al letto del malato, senza ricorrere a quei grandi impianti e a quei accessori a carattere stabile, cui fa cenno, nella sua recente relazione al 39° Congresso Italiano di Chirurgia, il dott. Mucchi.

Sulla opportunità di sottoporre ogni p. sospetto o diagnosticato di perforazione addominale al controllo radiologico, tutti i radiologi convengono sulla assoluta mancanza di pericolo nello studio radiologico dei perforati, quando naturalmente esso sia fatto con oculatezza.

Le prime osservazioni in proposito sembrano quelle di Levy-Dorn (1913), Meyer-Betz (1914), Popper (1915), Martin (1917), Weil (1919); i lavori più importanti sono quelli di Vaughan, di Brams e Warfield, di Finsterbusch e Gros, di Mondor mentre fra gli italiani vanno ricordati quelli di Busi, Rossi, Mucchi, Alberti.

Anche di recente, Giupponi, dopo due anni di osservazioni sistematiche dei malati sospetti di perforazioni intestinali crede di essere autorizzato a consigliare sempre l'esame radiologico per la sua innocuità e per i benefici che se ne possono trarre e così pure Azzarello riferisce due casi di pneumoperitoneo spontaneo, in cui sia l'anamnesi che la sintomatologia non avevano fatto porre la diagnosi esatta, mentre, radiologicamente, ciò fu possibile, riuscendo in un caso anche a chiarirne l'etiologia per aver messo in evidenza una nicchia duodenale.

Pur riconoscendo però all'indagine radiologica tutto il valore che essa può avere in questo campo, la stessa radiologia a volte per mancanza di metodo o per aver impiegato uno strumentario inadeguato, può esser causa d'errore.

Gli errori infatti che possono essere commessi dal radiologo in certi casi, possono essere sopratutto di due specie:

1) che il radiologo giudichi che il p. presenti gas libero nell'addome, mentre non vi è perforazione;

2) che non si accorga della presenza di un pneumoperitoneo spontaneo.

Nel primo caso, il più delle volte, si tratta di ammalati i quali presentano una sintomatologia radiologica apparente di pneumoperitoneo circoscritto e ciò può essere dovuto:

a) dall'interposizione tra fegato e diaframma di un'ansa del tenue o del colon ripiena di gas;

b) da una cavità accessuale sita nel fegato e contenente in parte gas

o per sviluppo del medesimo da parte dell'agente patogeno o per avvenuta fistolizzazione verso un viscere capace di fornirne;

c) da una raccolta purulenta delle basi pleuriche, raccolta saccata a contenuto idrogassoso e con vasta reazione di numerosi coltroni pleurici;

d) da un aumento della bolla d'aria gastrica in uno stato di forte meteorismo (areofagia ecc.);

e) da fortissimo meteorismo diffuso che provochi un'abnorme trasparenza di tutto l'addome quale trovasi a volte negli ilei acuti o in casi di processi infettivi (polmonite dei bambini con dolore addominale ecc.).

Si comprende che per giungere ad errori di tale genere l'indagine deve essere condotta per lo meno molto affrettatamente; tuttavia in pratica di tutte queste cause, quelle che debbono essere più tenute in considerazione per una diagnosi differenziale, sono quelle che si riferiscono al distacco dell'immagine epatica dalla cupola diaframmatica.

Esse infatti si accompagnano alla comparsa di suono chiaro in area epatica, sintoma che come sappiamo è uno dei più importanti per la diagnosi clinica di pneumoperitoneo.

Il distacco del fegato dalla cupola diaframmatica è un'eventualità non rarissima e diversi autori fra i quali Pendergrass, Kirk, Mondor, Pocher ed in Italia Perussia, se ne sono ampiamente occupati. Tale distacco può essere dato o da un'interposizione di un'ansa del colon, il più delle volte dell'angolo destro, o da interposizione di segmenti di anse ileali distese da gas (aree ileari, segmentarie alte).

Da casi circoscritti e limitati alla faccia anteriore del fegato, si può arrivare fino ad un vero e proprio scollamento e ptosi di tutto l'organo al quale concorre oltre che l'angolo colico destro, il quale arriva ad insinuarsi fino al leg. falciforme, anche la bolla d'aria gastrica che raggiunge il legamento stesso dalla parte opposta.

In tali casi la diagnosi radiologica presenta una certa difficoltà, perchè anche in proiezione laterale la faccia superiore del fegato si vede in ogni punto scollata dal diaframma e d'altra parte nei radiogrammi di tecnica non assolutamente perfetta, le austre si possono confondere con le immagini del disegno polmonare dello sfondato pleurico posteriore.

In tali casi forse il miglior segno differenziale è quello proposto dall'Assman, il quale si basa sul fatto che mentre generalmente il colon non si mobilizza col cambiare di posizione del soggetto, il gas libero invece si sposta verso i tratti più alti.

Più facile invece è la differenziazione del pneumoperitoneo dalla immagine dovuta ad interposizioni di segmenti di anse ileali distese da gas. Di solito queste appartengono a porzioni dell'ileo terminale e possono causare una o più aree trasparenti tra diaframma e fegato. Ma di solito queste aree sono piuttosto localizzate anteriormente al fegato (aree ileali, segmentarie alte) e, come per quanto avviene nel colon, non si spostano coi cambiamenti di posizione.

L'altra eventualità di errore in cui un radiologo può incorrere è quella, come già sopra detto, di non rilevare la presenza di un pneumoperitoneo spontaneo, ma in realtà occorre dire che se per forti quantitativi di gas nel peritoneo la diagnosi radiologica di perforazione può essere considerata piut-

tosto facile, per piccole quantità o per la presenza di salde aderenze che ne circoscrivono la mobilità, la diagnosi radiologica può riuscire veramente difficile. Occorre in tali casi un esame minuto del p. in tutte le proiezioni e posizioni e con tutti gli artifici di tecnica che le condizioni del p. stesso permettono di usare.

Quando esistono ad es. piccole aree di trasparenza nell'addome, le quali si spostano scarsamente per l'intervento di briglie aderenziali che si trovino al disotto dell'area epatica o nella regione bassa dell'addome, molto difficile è differenziarle specialmente da dilatazioni segmentarie del tenue con ristagno di gas.

A tale proposito sembrano molto dimostrativi i casi descritti dal Mucchi: in uno di questi si trattava di un perforato da ulcera duodenale nel quale l'indagine radiologica metteva in evidenza un'area chiara della grandezza di una grossa mela in corrispondenza della parte alta del fegato, immagine che non si spostava con i cambiamenti di posizione del malato. La piccola raccolta gassosa trovavasi all'innanzi della faccia anteriore del fegato, in regione nella quale anche Judin ha ripetutamente constatato che aree gassose pur non completamente saccate presentano una scarsa mobilità. In un altro caso pure dal Mucchi un'immagine idro-aerea era evidente in proiezione latero-laterale a p. supino e non si apprezzava a p. eretto in proiezione dorso-ventrale. In un altro caso ancora per la presenza di aderenze della faccia antero-superiore del fegato, l'immagine del gas si rilevava soltanto a p. supino in posizione dorso-ventrale e non in posizione laterale. Tutti questi casi dimostrano pertanto che prima di dare un reperto di negatività al quesito posto dal medico se esiste presenza di gas libero nel peritoneo, bisogna condurre l'indagine con ogni accuratezza non tralasciando nessuno degli artifizi di tecnica che possono in qualche modo essere utili alla diagnosi.

* * *

Dopo quanto siamo andati esponendo, appare dunque evidente che se l'indagine radiologica è da ritenere sempre come il mezzo più adatto per poter stabilire la diagnosi di pneumoperitoneo, tuttavia anche le considerazioni fatte in proposito sono sufficienti a giustificare lo studio semeiotico da noi intrapreso.

Le nostre ricerche hanno avuto origine dal reperto accidentale del *fenomeno del soldo*, riscontrato sull'addome in un caso di pneumoperitoneo da perforazione di ulcera dissenterica, caso illustrato a parte dal dott. Manca della nostra Clinica.

Tale osservazione si riferisce ad un giovane di anni 22, con anamnesi famigliare e remota del tutto negativa ad eccezione di una infezione tifoidea protratta sofferta l'anno prima, ricoverato nella nostra Clinica, nel dicembre u. s., perchè da due settimane insieme a malessere generale e dolori muscolari diffusi, era insorta febbre, accompagnata da vivi dolori alla regione ombellicale ed alla fossa iliaca destra.

Al momento dell'ingresso, le condizioni generali del p. erano buone, la temperatura 38°,2, il polso 98. L'addome si presentava teso, ma trattabile; la palpazione provocava dolore in corrispondenza della fossa inguinale destra

ove si notava anche presenza di una tumefazione della grandezza di una grossa arancia. Tre-quattro giorni dopo l'ingresso, senza che il p. avesse avuto alcun dolore particolare, e mentre le sue condizioni generali si mantenevano buone, l'addome cominciò gradualmente ad aumentare sempre più di volume, mentre il suono di percussione diventava sempre più timpanico con scomparsa quasi totale dell'ottusità epatica, sì da far ritenere senz'altro eventuale presenza di aria libera nel cavo peritoneale.

In tal caso, come sopra detto, ricercando il fenomeno del soldo, eseguendo la percussione anteriormente sull'addome ed ascoltando posteriormente al dorso, fummo colpiti dalla positività del fenomeno.

Il controllo radiologico confermò poi la diagnosi di pneumoperitoneo, e le ricerche di laboratorio, dimostrarono la presenza nelle feci di amebe histolytiche.

Come è noto, il fenomeno del soldo, è una peculiare sensazione che si ha ascoltando il suono che si produce battendo una moneta sull'altra sulla parete opposta o su organi vicini.

Comunemente si usa il metodo di Pitres che è quello di Trousseau: su una delle pareti toraciche, anteriore o posteriore, dell'infermo seduto o in piedi, un assistente applica una moneta tenuta con due dita della mano sinistra, poi col taglio di un'altra moneta tenuta con la destra, dà sulla prima dei piccoli colpi secchi con un intervallo regolare di qualche secondo. Delle vibrazioni sonore prodotte dall'urto dei due pezzi metallici, alcune si propagano liberamente nell'aria ed altre attraversano la cavità toracica e gli organi che contiene. Le prime non hanno alcun interesse pel clinico, anzi disturbano l'ascoltazione onde per liberarsene è bene tappare col dito l'orecchio che non è applicato sul torace; le altre costituiscono il fenomeno speciale, la cui interpretazione è analoga a quella di tutti i rumori metallici, cioè fenomeno di risonanza ed in questo caso della cavità pleurica.

In condizioni fisiologiche il suono che si trasmette è sordo ed ottuso, suono di legno, in condizioni patologiche, varia secondo le condizioni fisiche di trasmissione, di risonanza che incontra per via. Così sugli addensamenti polmonari è ancora più sordo e si ode appena (Pitres); sul polmone rarefatto si propaga a mala pena; sul contenuto pleurico, secondo lo stesso Pitres, sarebbe breve e secco, come se si producesse in vicinanza immediata per l'orecchio che ascolta, paragonabile al suono che si produce battendo due monete nell'acqua; sul contenuto aeriforme infine si ha un suono metallico ad alta tonalità musicale, che colpisce in modo caratteristico l'orecchio dell'osservatore (tintinnìo metallico bronzeo di Trousseau), che è costante nelle zone con gas, ma si può attenuare fino a scomparire quando si produce l'essudazione, e si rende di nuovo manifesto quando il liquido si riassorbe o si aspira (*fenomeno del soldo di ritorno*).

Il segno del soldo inoltre è più intenso nell'inspirazione ed anche più nella varietà di pneumotorace a valvola, in cui è consentita l'entrata dell'aria e non l'uscita. Esso quindi è caratteristico del pneumotorace e la nota metallica gli appartiene tutta, *fenomeno del soldo per eccellenza*.

Per l'addome la ricerca del segno è naturalmente identica a quanto si fa per il torace, vale a dire si può fare eseguire la percussione anteriormente ed ascoltare posteriormente, o viceversa, ed il suono che si ascolta, quando

aria è presente nella cavità peritoneale, ha lo stesso timbro metallico che si ha nel pneumotorace. La percussione e l'ascoltazione vanno logicamente limitate in alto al disotto dei limiti polmonari.

*
* *

Considerate dunque le difficoltà che spesso possono riscontrarsi in alcuni casi nella pratica per la diagnosi di pneumoperitoneo, in special modo quando il controllo radiologico venga a mancare o non possa essere effettuato, ci siamo proposti di vedere se il fenomeno del soldo, rilievo semeiotico già così utile per la diagnosi di pneumotorace, potesse avere altrettanto valore per stabilire presenza di aria libera nella cavità peritoneale.

Al fine di porci nelle condizioni più identiche a quelle che si verificano allorchè ha luogo la perforazione di un organo contenente aria nella cavità peritoneale, abbiamo pertanto praticato in alcuni pazienti artificialmente un pneumoperitoneo, adoperando la tecnica oggi comunemente in uso, tecnica scevra di qualsiasi pericolo per il malato. Solamente allo scopo di liberare al più presto il malato dall'aria introdotta, abbiamo adoperato nelle nostre ricerche l'ossigeno, poichè, com'è noto, esso si riassorbe rapidamente, ed infatti dopo qualche ora dall'introduzione, esso è già quasi tutto scomparso dalla cavità peritoneale.

L'aver constatato in modo così netto il segno del soldo nel caso inaugurale delle nostre ricerche, faceva supporre che quasi certamente noi l'avremmo ritrovato anche nelle condizioni sperimentali che ci proponevamo di determinare; era tuttavia importante stabilire:

1) se il fenomeno del soldo fosse condizionato dalla quantità d'aria contenuta nella cavità peritoneale;

2) se altre particolari condizioni, ad es. presenza d'aria nell'intestino (meteorismo), potessero ugualmente dar luogo al fenomeno.

Infatti la soluzione del primo quesito era importante perchè se si fosse rilevato il fenomeno del soldo sull'addome anche per piccole quantità d'aria libera in peritoneo, tale rilievo semeiotico così precoce era da considerarsi veramente prezioso per la diagnosi di pneumoperitoneo, mentre la soluzione del secondo quesito, dimostrandone la specificità, ne assicurava la caratteristica propria.

Le nostre prime indagini dovevano ad ogni modo in primo tempo essere rivolte ad accertarci che sperimentalmente era possibile la riproduzione del fenomeno così come era stato da noi rilevato, sia pure occasionalmente, in condizioni patologiche.

Per tali osservazioni la quantità d'aria libera nel peritoneo doveva essere notevole ed infatti furono introdotti da noi 1200-1500 cmc. di O., quantità del resto abituale quando si voglia eseguire un pneumoperitoneo a scopo diagnostico.

L'introduzione del gas veniva seguìta oltre che con la percussione dell'addome, per rilevare la comparsa della risonanza timpanica e la riduzione dell'area di ottusità epatica, anche dall'indagine radiologica, onde assistere al graduale scollamento della parte superiore del fegato del diaframma.

Introdotta la quantità di O stabilita, si procedeva subito alla ricerca del

fenomeno. Posto il p. in posizione seduta, facendo eseguire la percussione sull'addome ed ascoltando posteriormente al dorso, su punti diametralmente opposti, nei casi da noi osservati fu sempre possibile rilevare la risonanza metallica caratteristica, propria del segno del soldo, analogamente a quanto accade sul torace per aria contenuta nella cavità pleurica.

Oltre che posteriormente, ma naturalmente con tecnica diversa, il segno del soldo può essere ascoltato anche sull'addome, e tanto nell'uno che nell'altro caso, sempre diffusamente.

Dobbiamo subito dire però che se si fa mettere il p. su di un fianco, destro o sinistro, e si cerca anche in tale posizione il segno, esso si ha ugualmente. Di ciò abbiamo voluto eseguire vari controlli e la ragione appare evidente a prima vista: si poteva infatti obbiettare che per ricercare il segno del soldo il p. deve prendere la posizione seduta e quindi compiere necessariamente qualche movimento, mentre ciò deve essere sempre risparmiato ad un perforato.

Ora, in semplice posizione laterale tale inconveniente viene ridotto al minimo, mentre il fenomeno, come già detto, si rileva ugualmente conservando pertanto il suo carattere di praticità.

D'altra parte in uno dei nostri casi in cui la quantità di O introdotta era stata di circa 1500 cmc. fu possibile, lasciando il malato supino, rilevare il segno del soldo, anche su di un lato dell'addome, mentre la percussione veniva praticata dal lato opposto (segno del soldo latero-laterale).

In questo caso, come detto, la quantità d'aria introdotta era stata tale che, in condizioni patologiche corrispondenti, la ricerca del segno del soldo sarebbe forse superflua: tuttavia se la positività del fenomeno in tali casi può diminuire di valore diagnostico, ciò non toglie che la sua ricerca possa riuscire sempre utile se non altro per confermare la diagnosi posta di pneumoperitoneo.

Stando dunque a quanto osservato nei 10 casi di pneumoperitoneo artificiale da noi studiati, possiamo dire che il segno del soldo, rilevato sull'addome, è sempre presente quando aria libera sia contenuta in una certa quantità nella cavità peritoneale.

Il ripetersi di un fenomeno in maniera costante rappresenta, come è noto, certamente una delle migliori prove della sua specificità, ma è altrettanto noto che qualsiasi rilievo semeiotico acquista tanto più valore clinico quanto più la sua comparsa precoce o la sua sola presenza può essere già sufficiente a indirizzare verso la diagnosi esatta.

Secondo quanto ci eravamo proposti, ci è sembrato dunque importante vedere se la comparsa del fenomeno fosse unicamente in rapporto alla quantità d'aria contenuta in peritoneo o invece se, comparendo il segno anche per minimi quantitativi d'aria, fosse possibile in base al suo rilievo, per es. in condizioni patologiche, poter far diagnosi di avvenuta perforazione, quanda ancora nessun altro segno fisico è presente, e solo l'indagine radiologica, se effettuata, potrebbe confermarla.

Il miglior modo per poterci render ragione di ciò, è sembrato quello di eseguire introduzioni graduali di piccole quantità di O in maniera da poter sorprendere il momento in cui il fenomeno fosse per primo rilevabile.

Orbene, introducendo 50 cmc. di O per volta noi abbiamo potuto ve-

dere che dopo 200 cmc. si può già notare all'ascoltazione una netta modificazione della risonanza ottusa (che si ha abitualmente se si ricerca il segno del soldo su di un addome non contenente sicuramente gas nella cavità peritoneale) nel senso che essa acquista un certo grado di sonorità.

A tal momento invece le modificazioni dell'ottusità epatica sono pressochè minime e solo radiologicamente è possibile, in posizione eretta, proiezione ventro-dorsale, osservare la presenza di una fascia trasparente al di sotto delle due cupole diaframmatiche di altezza non omogenea con un massimo di circa due dita traverse in corrispondenza del punto più alto della cupola epatica e di quella splenica. Ambedue questi organi appaiono infatti staccati dal diaframma che è già scollato dall'area grigia addominale, tranne che in corrispondenza dello hiatus esofageo e del tratto di passaggio dei grossi vasi (fig. 1).

FIG. 1. — Aspetto radiologico di pneumoperitoneo dopo introduzione di 200 cm³ di O. Posizione eretta.

In posizione supina, proiezione latero-laterale, con la quantità di gas introdotta, si può osservare lo scollamento della faccia anteriore del fegato dalla parete addominale per la presenza di una fascia trasparente di ampiezza di solito superiore ad un dito trasverso.

Continuando l'introduzione di O, naturalmente la risonanza diviene sempre più chiara fino ad acquistare carattere nettamente metallico allorchè la quantità di O presente è di 900-1000 cmc.

A questo punto l'immagine radiologica del pneumoperitoneo naturalmente è molto più manifesta.

In posizione eretta si osserva che la cupola diaframmatica è notevolmente

rialzata, specie a destra dove l'area di trasparenza ha un'altezza di quasi cinque dita trasverse.

Lo scollamento del diaframma dagli organi addominali appare completo. Anche l'aspetto del pneumoperitoneo in posizione supina, proiezione latero-laterale è notevolmente più accentuato di quello osservato nel precedente reperto (fig. 2 e 3).

Concludendo quindi si può dire che quando ancora la quantità di gas contenuta in peritoneo sia talmente minima che solo radiologicamente sarebbe possibile metterla in evidenza, la ricerca del segno del soldo può invece riuscire già utile, inquantochè anche se allora il segno non è del tutto

FIG. 2. — Aspetto radiologico di pneumoperitoneo con 900 cm^3 di O. Posizione eretta.

positivo, tuttavia le modificazioni di risonanza sono tali da far sospettare un pneumoperitoneo.

Stabilito così che il segno del soldo, ricercato sull'addome, può rappresentare veramente un segno semeiotico importante per indicare presenza di gas libero in peritoneo, rimaneva tuttavia da precisare, sempre secondo quanto ci eravamo proposti, se il fenomeno potesse per caso verificarsi per altre condizioni, ad es. per notevole meteorismo addominale, e, qualora così fosse, vedere se eventuali particolarità di rilievo potessero riuscire utili a differenziare un semplice meteorismo da un pneumoperitoneo, visto le difficoltà che spesso possono riscontrarsi in tali casi nella pratica.

A questo scopo in alcuni ammalati abbiamo eseguito insufflazioni di aria nel colon, in altri abbiamo somministrato per os le polveri di Frerich, in altri ancora le medesime polveri in capsule cheratinizzate, secondo la

tecnica adoperata dal Mucchi per i suoi studi sul meteorismo del tenue, ottenendo così la distensione del colon, dello stomaco, ed in parte del tenue, organi addominali che più facilmente, per eccessivo meteorismo, possono creare possibilità di confusione diagnostica.

Per lo stomaco dobbiamo dire subito che i risultati sono stati del tutto negativi, inquantochè, pur essendo stata controllata allo schermo radiologico una notevole distensione gastrica (fig. 4) in nessun caso, ricercando il segno limitatamente all'area gastrica, esso risultò positivo.

Ugualmente nei casi di distensione del tenue non si è avuta la positività del reperto, malgrado ci fossimo messi rigorosamente nelle condizioni di esperimento descritte dal Mucchi.

FIG. 3. — Aspetto radiologico di pneumoperitoneo dopo introduzione di 900 cm³ di O. Posizione supina.

Dopo aver acidificato lo stomaco con una soluzione di acido cloridrico al 3 % (due cucchiai) e somministrate sei capsule contenenti ciascuna mezzo gr. di bicarbonato di sodio e di acido tartarico, di 15 in 15 minuti sotto lo schermo radiologico si seguono le modificazioni che grado grado possono intervenire nel tenue per lo sviluppo del gas. Da parte nostra fu potuto constatare che soltanto alcune anse intestinali si mostravano distese in modico grado, senza però che fosse rilevabile semeioticamente alcun reperto speciale, mentre una parte del gas si raccoglieva nello stomaco, aumentandone la bolla d'aria.

Al contrario, in tutti i casi di insufflazione del colon noi abbiamo trovato positivo il segno del soldo, limitato però al decorso del colon stesso.

In altre parole cioè, disegnando prima sulla parete addominale, sotto il

controllo dello schermo, il colon disteso per l'aria insufflata, noi abbiamo potuto vedere che, eseguendo la percussione con le due monete lungo tutto il suo decorso ed ascoltando posteriormente in corrispondenza di dove si percuote sull'addome, è facile rilevare anche in tal caso, con maggiore intensità in corrispondenza degli angoli colici destro e sinistro, la risonanza metallica propria del segno del soldo (fig. 5).

Anche in questi casi, tuttavia, è possibile mettere in evidenza il fenomeno lasciando l'ammalato supino. La percussione esercitata con le monete sul colon dà luogo infatti a vibrazioni sonore che si diffondono lungo tutto il suo decorso; sicchè percuotendo ad es. lungo il colon trasverso, all'ascoltazione si avrà risonanza metallica sia sul tratto ascendente che sul discendente, e così pure eseguendo la percussione sul tratto ascendente del colon, il segno del soldo sarà rilevabile a sinistra sulla porzione discendente.

FIG. 4. — Aspetto radiologico dello stomaco disteso da polveri di Frerich.

Pur risultando sempre positivo il fenomeno del soldo nei casi di pneumocolon, è importante rilevare però che esso rimane sempre limitato ai punti della parete addominale corrispondenti al decorso del colon stesso, contrariamente cioè a quanto avviene nel pneumoperitoneo, dove invece esso è diffuso su tutto l'addome.

Ora tale particolarità di rilievo è appunto quella che può riuscire utile per differenziare i casi in cui aria libera è contenuta nella cavità peritoneale, da quelli in cui trattasi di semplice meteorismo.

Se si tratta infatti di pneumocolon percuotendo a destra sul colon ascendente si avrà risonanza metallica a sinistra in corrispondenza della porzione

discendente, ma basterà spostare gradualmente la percussione da destra verso la linea mediana dell'addome, ossia allontanarsi dal decorso del colon, perchè a sinistra non si apprezzi più alcuna particolare risonanza.

Al contrario nei casi di pneumoperitoneo il segno del soldo sarà sempre presente.

Una applicazione pratica di quanto stiamo dicendo abbiamo avuto modo di osservarla in un caso occorso nella nostra Clinica. In un paziente, ricoverato da tempo per altra affezione e già in via di convalescenza, improvvisa-

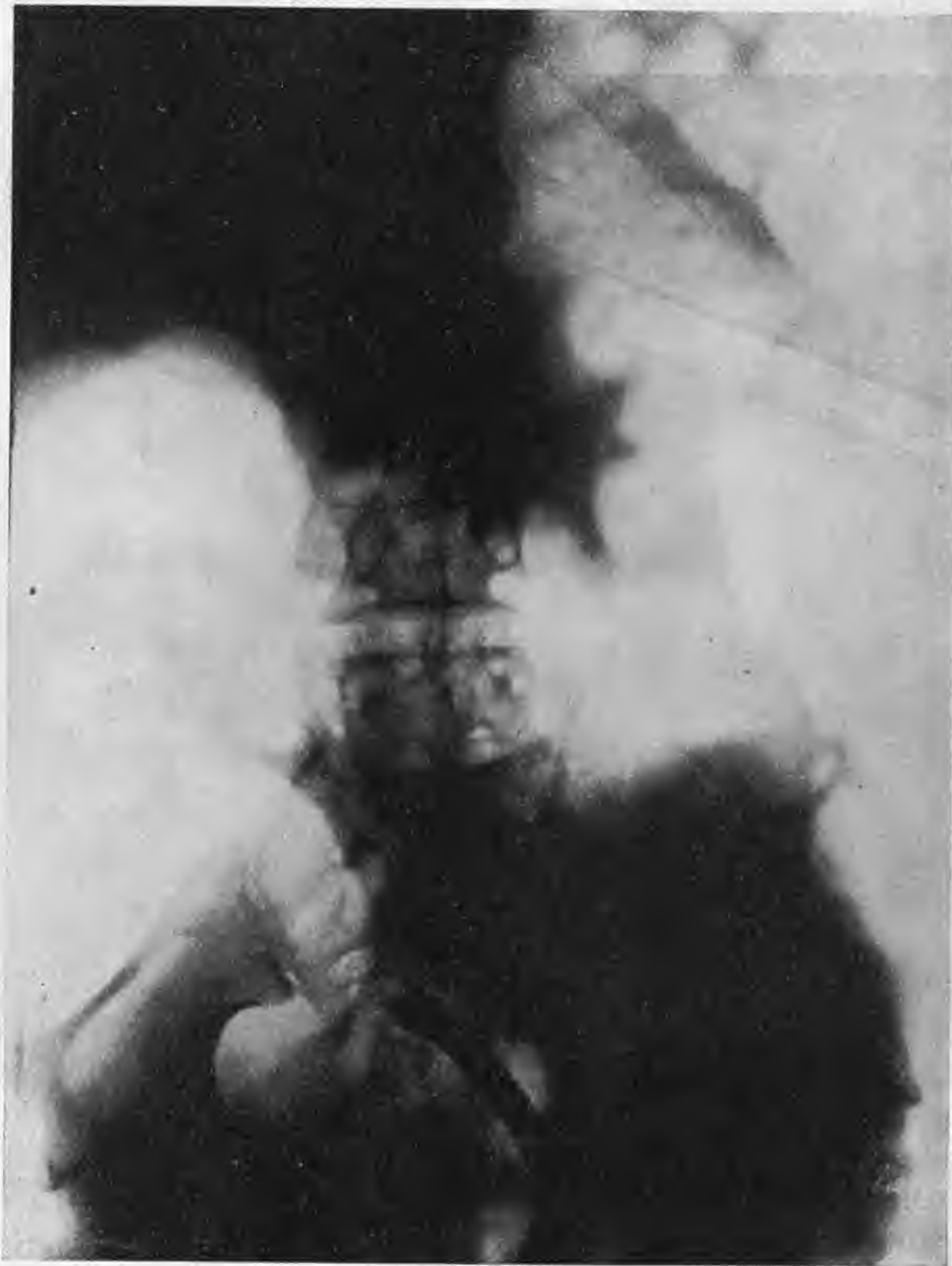



Fig. 5. — Aspetto radiologico di colon normale disteso da gas. Posizione antero-posteriore.

mente si instaurò una sindrome dissenterica gravissima (20-30 scariche pro die), con febbre alta (40°), polso frequente (120), dolori addominali, stato generale grave.

Esclusa una forma dissenterica bacillare, amebica o di qualsiasi altra natura, rimase da pensare ad una colite grave acutissima. Dopo 2-3 giorni che tale stato perdurava, comparve anche singhiozzo, mentre le condizioni generali si aggravavano ancora, e l'addome, dolente diffusamente, aumentava sempre più di volume.

Alla percussione la risonanza era fortemente timpanica; l'ottusità epatica forse un po' ridotta.

Naturalmente uno dei primi sospetti fu quello di un'eventuale perforazione intestinale e quindi sorse la necessità di un controllo radiologico.

Prima di eseguirlo, fu, ad ogni modo, ricercato il segno del soldo sull'addome, lasciando l'ammalato supino, date le gravi condizioni nelle quali si trovava, ed in realtà fu potuto rilevare che il segno era presente, ma si comportava in modo da far ritenere più che altro un eccessivo meteorismo del colon.

L'indagine radiologica (fig. 6) confermò infatti trattarsi di pneumocolon.

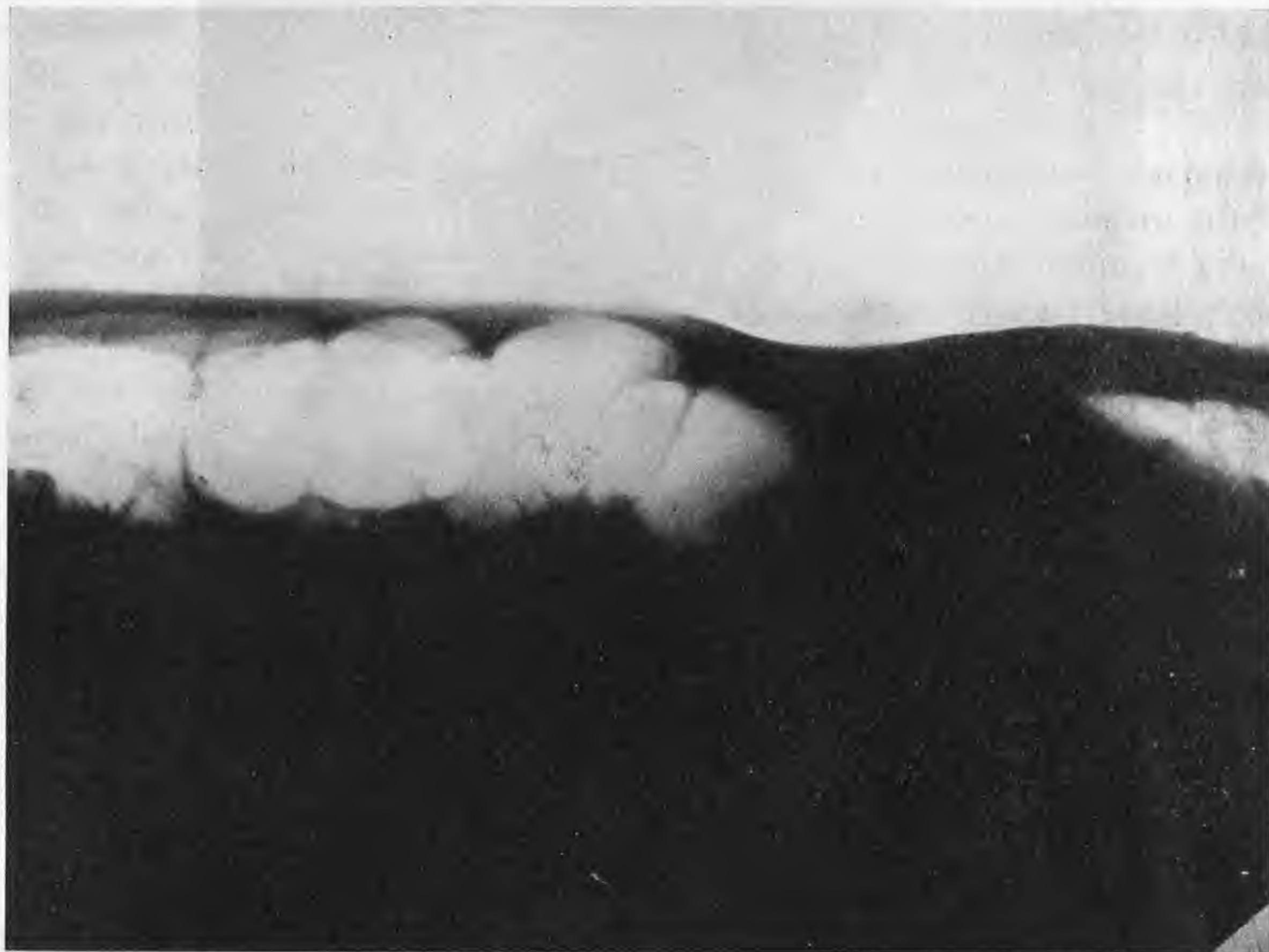



FIG. 6. — Notevole meteorismo del colon in paziente sospetto di perforazione intestinale. Posizione supina. Proiezione latero-laterale.

Ma un altro particolare rilievo del segno del soldo (che per essere stato però da noi rilevato in modo incostante non ci autorizza ad insistervi, ma merita di essere ricordato) è possibile mettere in evidenza nei casi di pneumoperitoneo.

Se, a p. seduto, si fa la percussione con le due monete anteriormente a sinistra in corrispondenza del tratto discendente del colon e si ascolta posteriormente a destra al disotto dell'arcata costale, il segno del soldo manca nel caso di pneumocolon; mentre, come detto, qualche volta è stato da noi trovato in casi di pneumoperitoneo.

La spiegazione di ciò potrebbe essere riposta nel fatto che in casi di semplice meteorismo, trovandosi il colon disteso al davanti del fegato, questo impedirebbe la trasmissione di qualsiasi sonorità prodotta dal colon.

Tuttavia non ci nascondiamo che casi particolari di peritonite o di ascite con notevole meteorismo o di ascite, con fatti di stenosi bassa del sigma, possano dare dei reperti, riguardo al segno del soldo, simili a quelli che comunemente si osservano nei casi di pneumperitoneo.

Sappiamo infatti che in tali casi il colon tende a raccogliersi nel centro dell'addome (fig. 7) ed allora può riuscire veramente difficile distinguere le zone positive da quelle negative.

FIG. 7. — Aspetto radiologico di colon disteso da gas in soggetto con versamento peritoneale. Notasi come il viscere si è raccolto verso la regione mediana.

La numerosissima casistica radiologica di insufflazioni del colon ci dimostra come la topografia di questo viscere disteso da gas varii infatti moltissimo nelle diverse affezioni, per cui a priori non potremmo affermare che questa o quella area dell'addome, nei vari casi, potrà dare suono positivo o negativo.

Come fattore discriminativo in tali casi potrà riuscire utile tuttavia la ricerca del segno del soldo, eseguendo ad es. la percussione anteriormente a sinistra ed ascoltando posteriormente, a destra, come più sopra indicato,

inquantochè con tale manovra, se trattasi di semplice meteorismo, il segno del soldo quasi sempre riuscirà negativo.

*
* *

L'aver descritto in modo così dettagliato il comportamento del fenomeno del soldo nelle varie condizioni da noi sperimentalmente determinate, ci esime ora dal riassumere i dati ottenuti per trarne delle conclusioni definitive, risultando queste già chiare nella trattazione fatta.

Scopo delle nostre ricerche è stato sopratutto di vedere se la semeiotica fisica ancora una volta potesse riuscire utile alla clinica per la diagnosi di pneumoperitoneo, ed in realtà possiamo dire che il fenomeno del soldo, ricercato sull'addome, è da ritenersi un rilievo semeiotico di grande importanza per ammettere la presenza di aria nella cavità peritoneale.

Con qualche artifizio di tecnica abbiamo inoltre visto come sia possibile, almeno nella maggioranza dei casi, mediante tale segno riuscire anche a differenziare i casi di pneumoperitoneo da quelli di pneumocolon, e ciò pure non è privo di interesse, date le difficoltà che in pratica tali casi possono presentare.

Il nostro modesto studio d'altra parte, senza voler togliere nulla all'importanza che l'indagine radiologica ha in questo campo, viene tuttavia anche a dimostrare che, qualora questa per fenomeni contingenti o per mancanza di apparecchi non possa essere effettuata, e d'altra parte s'imponga la necessità di una diagnosi tempestiva di pneumoperitoneo, la ricerca del segno del soldo, sopratutto quando la quantità di gas ha raggiunto un certo limite, può dare una orientazione abbastanza precisa.

RIASSUNTO.

L'A. in base al reperto accidentale del fenomeno del soldo riscontrato sull'addome in un caso di pneumoperitoneo spontaneo, ha studiato il comportamento di tale segno in varie condizioni sperimentalmente determinate, al fine di valutarne il valore e l'utilità diagnostica.

Ha potuto così vedere che il segno del soldo ricercato sull'addome può essere ritenuto, data la costanza di reperti, un ottimo rilievo semeiotico per la diagnosi di pneumoperitoneo non solo, ma, differendo il comportamento di tale fenomeno, a seconda che l'aria trovasi libera o no nella cavità peritoneale, la sua ricerca, eseguita con particolare tecnica, può riuscire anche a far differenziare se veramente trattasi di pneumoperitoneo o di semplice pneumocolon.

BIBLIOGRAFIA.

ALESSANDRI. *Manuale di Chirurgia.* Pozzi, 1934.
AZZARELLO. *Contributo allo Studio del Pneumoperitoneo.* Policlinico, Sez. Prat, 1935.
BUSI. *Trattato di Diagnostica Radiologica delle Malattie Chirurgiche.* U.T.E.T., Torino, 1933.
CICCONARDI. *Semeiologia Medica.* Soc. Ed. Libraria. Milano, 1924.
FERRIO. *Diagnosi Clinica delle Malattie interne.* U.T.E.T., vol. IV, 1928.
FINSTERBUSCH R. e GROSS. *Acta Radiologica,* vol. XIII, fasc. V, 1932.

GIUPPONI. *Le perforazioni intestinali e la loro diagnosi radiologica*. Riv. Osped., n. 2, 1934.
MOHOR STAEHLIN. *Trattato di Medicina Interna*, vol. III, parte II. Soc. Ed. Libraria, Milano.
MATTHES. *Diagnosi Differenziale delle Malattie Interne*. Vallardi, 1934.
MONDOR. *Diagnostics urgents, Abdomen*. Masson, 1934.
MONDOR et PORCHER. Journal de Chirurgie, tome XLI, 1933.
MUCCHI. *Atti del XXXIX Congresso della Società Italiana di Chirurgia*, 1932.
ID. *Un Nuovo Segno per Diagnosi Radiologica di Perforazione Gastro-duodenale*. XII Raduno del Gruppo Lig. Lomb. Piem. dei Radiologi. Genova, aprile 1933.
ROSSI. *Ulcera perforata del Duodeno, Contributo allo Studio della Sindrome Radiologica*. Ibid., 1928, pag. 1244.
VIOLA. *Trattato di Semeiotica Medica*. F. Vallardi, 1934.
VAUPHAM e SINGER. *L'importanza della Radiologia nelle Diagnosi di Ulcera Peptica Perforata*. Radiologia Medica, 1930.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. C. FRUGONI.

Studi sulla biologia dei megacariociti sopravviventi in vitro.

Nota VI. — **Azione di estratti di milza a concentrazioni scalari.**

Dott. M. TORRIOLI, assistente e docente - D. BELLELI, allievo interno.

Nelle note immediatamente precedenti si è posto il quesito circa la natura e circa l'intima azione della sostanza megacariotossica presente nella milza e negli organi ricchi di S. R. I.; sostanza la cui azione è stata saggiata a concentrazioni fortissime che portavano in breve tempo ad alterazioni gravi degli elementi in studio.

Si era anche detto che una nuova luce sulla questione poteva venir portata da esperienze con estratti splenici in cui venissero debitamente variati il fattore concentrazione e il fattore tempo.

Questo ci siamo proposti di fare nel presente gruppo di ricerche.

Negli esperimenti precedenti furono usati estratti di milza di varie specie (uomo, coniglio, cavia, ecc.) preparati volta per volta: allo scopo di vedere se la sostanza megacariotossica fosse contenuta in ogni estratto di milza e se eventuali dettagli di tecnica influissero su di essa, nelle presenti ricerche abbiamo voluto usare estratti splenici commerciali, i quali presentavano anche il vantaggio di essere esattamente titolati e rigorosamente costanti per tutto il corso delle esperienze. Perciò siamo ricorsi al preparato fornito dall'I. T. R. a scopo terapeutico, il quale è costituito da un estratto acquoso di milza di vitello ottenuto in soluzione fisiologica, sterilizzato per mezzo di tindalizzazione per 3 giorni a 56°.

Questi dati gentilmente forniti ci garantivano che l'estratto nelle sue caratteristiche fondamentali rispondesse a quelle degli estratti da noi personalmente preparati nelle ricerche precedenti: va tenuto presente che a questo estratto come ad altri preparati per uso terapeutico vengono aggiunte piccole quantità di cloretone. L'azione biologica di tale sostanza (anestetica ed antiflogistica) e sopratutto le diluizioni molto grandi a cui essa veniva ad agire sulle colture, ci avrebbero permesso già a priori di non tener conto

della sua presenza: ad ogni modo abbiamo voluto controllare con l'esperimento una tale inattività: per i risultati del controllo rimandiamo all'annessa Tabella.

Il primo problema sperimentale affrontato fu quello della diversità di azione degli estratti a seconda del titolo di concentrazione. A tale scopo vennero allestite culture con concentrazioni varie di estratto splenico che andavano da una notevolmente superiore a quella fino ad ora impiegata (gr. 1,25 di organo fresco per 1 cc. di mezzo di cultura) fino ad una notevolmente inferiore (gr. 0,031 di estratto di milza per 1 cc. di mezzo di cultura). Va tenuto presente infatti che la concentrazione fino ad ora impiegata corrispondeva a gr. 0,10 per 1 cc. di mezzo di cultura.

La tecnica dell'allestimento delle culture, la fissazione, la colorazione furono rigorosamente identiche a quelle delle precedenti ricerche: il tempo d'incubazione venne mantenuto di 24 ore.

I risultati sono riassunti nella Tabella annessa in cui viene mantenuta la distinzione in tre classi degli elementi studiati in cui la Classe A comprende i megacariociti perfettamente conservati, la B quelli con alterazioni nucleari e protoplasmatiche più o meno evidenti, la C gli elementi ridotti a un cumulo informe di protoplasmi.

***

TABELLA.

	Numero dei megacariociti studiati	A		B		C		B + C	
		Quantità assolute	Quantità percentuali	Quantità assolute	Quantità percentuali	Quantità assolute	Quantità percentuali	Quantità assolute	Quantità percentuali
Strisci di midollo + gr. 1,25 di milza per 1 cc. di mezzo di cultura . .	30	8	26,6 %	13	43,4 %	9	30 %	22	73,4 %
Strisci di midollo + gr. 0,0625 di milza per 1 cc. di mezzo di cultura . .	37	22	59,2 %	12	32,3 %	3	8,5 %	15	40,8 %
Strisci di midollo + gr. 0,05 di milza per 1 cc. di mezzo di cultura . .	231	172	74,5 %	49	21,2 %	0	4,3 %	59	25,5 %
Strisci di midollo + gr. 0,04 di milza per 1 cc. di mezzo di cultura . .	45	35	77,7 %	10	22,3 %	—		10	22,3 %
Strisci di midollo + gr. 0,031 di milza per 1 cc. di mezzo di cultura . .	91	80	87,9 %	11	12,1 %	—		11	12,1 %
Strisci di midollo controllo (cloretone) . . .	80	12	85 %	68	15 %	—			

A = Megacariociti perfettamente conservati.
B = Megacariociti con alterazioni più o meno evidenti.
C = Megacariociti ridotti a cumulo di protoplasmo.

I risultati riassunti nella detta Tabella sono evidentissimi: la concentrazione più vicina a quella usata nelle precedenti esperienze (gr. 0,125 per 1 cc. di mezzo di cultura) dà una percentuale di elementi colpiti (B + C) attorno al 50 %, cifra pienamente corrispondente alla percentuale di elementi lesi osservati con le milze normali umane.

Partendo da questo punto di riferimento si nota che la percentuale degli elementi colpiti aumenta, sia pure non proporzionalmente, con l'aumentare della concentrazione, mentre si abbassa rapidissimamente col diminuire di questa.

È notevole anche il fatto che al di sotto della concentrazione di gr. 0,05 scompaiano completamente gli elementi profondamente colpiti (C), mentre il restante è rappresentato da elementi con lesioni nucleari più o meno lievi (B).

Ciò dimostra che l'azione della sostanza megacariotossica in studio è proporzionale alla concentrazione, presentando però una concentrazione critica, oltre la quale l'aumento degli elementi colpiti si arresta o per lo meno perde ogni proporzionalità.

Le esigenze di tecnica non ci hanno permesso di spingere oltre la concentrazione, di confermare quindi questo modo di vedere.

* * *

Il secondo quesito propostoci era la variazione dell'elemento tempo, tenendo fisso l'elemento dose: senonchè già dall'esame di alcune culture di controllo dopo 48 ore di incubazione si notò la presenza di una percentuale di elementi alterati (B + C) del 63,5 %, percentuale che dopo 72 ore raggiunse il 90 %.

Tali alterazioni, già presenti nei controlli, qualitativamente difficilmente distinguibili dalle alterazioni prodotte dagli estratti splenici, e attribuibili alle condizioni inerenti alla vita in cultura, ci hanno convinto della inutilità di proseguire le ricerche in questo senso, e ci hanno riconfermato nella convinzione che il tempo ottimo per l'osservazione è precisamente di 24 ore d'incubazione.

* * *

Sopra un ultimo punto di grandissima importanza abbiamo portato l'attenzione in questa ultima serie di ricerche. Abbiamo visto come l'azione lesiva spiccatissima che le alte concentrazioni di estratto splenico hanno sui megacariociti si va attenuando con il diminuire della concentrazione. Era logico supporre che con questa serie di diluizioni scalari si riuscisse a colpire la concentrazione approssimativamente corrispondente a quella a cui agisce la sostanza in studio nell'organismo vivente normale. Le eventuali modificazioni megacariocitiche osservate a tale concentrazione ci avrebbero illuminato sopra l'azione fisiologica che la sostanza svolgerebbe nell'individuo normale.

Senonchè un tale processo logico non poteva venire applicato nell'esperimento per l'ignoranza assoluta in cui ci trovavamo della cifra anche grossolanamente approssimativa di tale concentrazione.

Abbiamo allora ritenuto più opportuno partire dallo studio diretto della cultura ricercando se in una o più delle serie in esperimento fosse possibile rinvenire aspetti che potessero far pensare ad una attività megacariocitica rispondente ad un piano fisiologico. Qualora questi aspetti fossero stati completamente assenti nei controlli, sarebbe stato logico collegarli causalmente con l'azione dell'estratto splenico ritenendo per fisiologica la corrispondente concentrazione di esso.

Senza perderci in troppe minute descrizioni, possiamo dire che fra la concentrazione di gr. 0,05 e quella di gr. 0,04, e precisamente là dove termina l'azione grossolanamente lesiva degli estratti dimostrata dalla presenza di elementi profondamente alterati (cat. C), si nota un profondo cambiamento nell'aspetto degli elementi in esame.

A concentrazioni maggiori o minori e negli stessi controlli i megacariociti si presentano piuttosto globosi, mammellonati, come raccolti su se stessi, con un protoplasma, che, pur sempre abbondante, è proporzionalmente inferiore a quello degli elementi che si osservano nel vivente. Nella concentrazione in questione invece non è raro osservare elementi generalmente più grandi degli altri con protoplasma abbondante, espanso, che ricorda molto da vicino quello dei megacariociti che si osservano negli strisci di midollo.

L'aspetto del protoplasma è fortemente granuloso, e, cosa che rappresenta un'assoluta eccezione per i megacariociti sopravvenuti in vitro, a contorni fortemente irregolari. Si è detto più sopra come l'aspetto sia abitualmente globoso; alcune rare volte si può osservare qualche irregolarità di contorno che non raggiunge mai una notevole entità (la dimostrazione di uno di questi aspetti è data in una microfotografia di un lavoro precedente di uno di noi).

Nel caso in questione l'aspetto è nettamente differente: si tratta di prolungamenti pseudopodiformi, talora filiformi, talora clavati, talora di aspetto irregolarissimo che in numero variabilissimo da uno a due, fino a una diecina, si staccano dal corpo megacariocitico, insinuandosi fra le cellule vicine e talora avvolgendole. Entro questi prolungamenti non solo è visibile la granulosità caratteristica del protoplasma, ma essa appare anzi più spiccata che mai. (Vedi fig. 1).

Un tale aspetto richiama direttamente alla mente quelle figure ripetutamente descritte e documentate da molti Autori e che sono state interpretate (Cesaris-Demel) come figure immediatamente precedenti alla formazione di piastrine. Se si confrontano anzi le figure riportate da Cesaris-Demel con le nostre fotografie, la rassomiglianza appare indubbia. Noi non ci sentiamo autorizzati a concludere in modo netto in questo senso, perchè solo raramente abbiamo potuto osservare qualche pseudopodo distaccato dal corpo, e in via eccezionale qualche pseudopodo frammentato. Una tale negatività di reperto però, se da una parte è tale da impedirci conclusioni assolute, dall'altra non è del tutto inspiegabile se si tiene presente la differenza di condizioni di esistenza tra i megacariociti sopravviventi in vitro e quelli dell'organismo vivente. Prescindendo infatti da infiniti altri fattori umorali, biologici e meccanici, nella cultura in vitro abbiamo la soppressione completa del fattore circolatorio. Se si pensa che tale fattore è posto in prima linea per la sua azione disgregatrice degli pseu-

dopodi megacariocitici sporgenti nel lume dei vasi, ci si rende ragione come nei nostri elementi, anche ammesso che le figure descritte siano da interpretarsi come preludenti alla formazione delle piastrine, manchi completamente

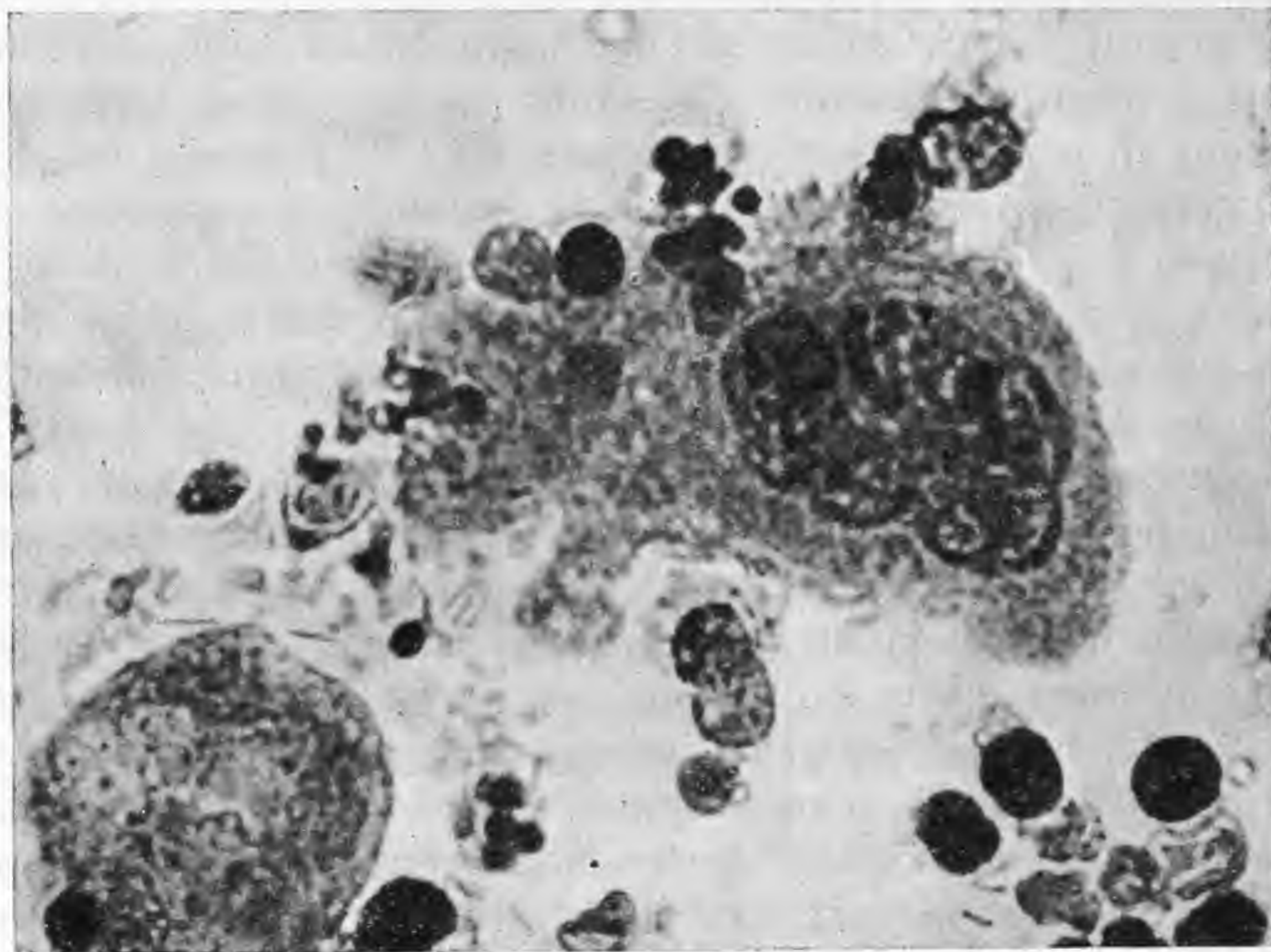



FIG. 1.

l'ultima fase di tale processo. Lo stesso Cesaris-Demel convinto sostenitore di un tal modo di vedere, ammette commentando i risultati negativi del lavoro precedente già citato che « quando l'elemento è in istato di immobilità, come

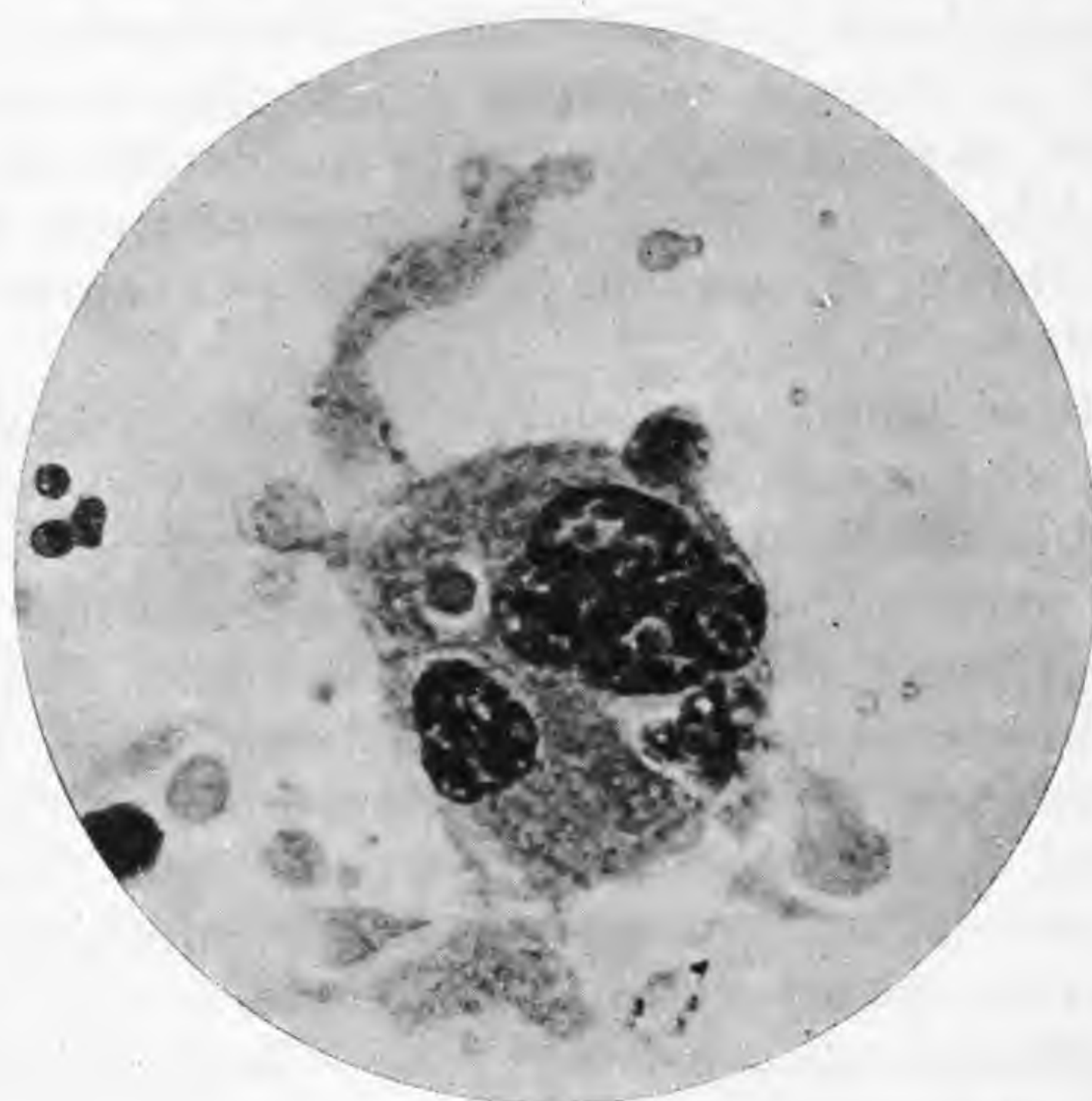



FIG. 2.

avviene nelle coltivazioni in vitro, e non è sottoposto quindi ad urti e sfregamenti, non può nè potrà mai spezzettarsi ».

Nelle precedenti note abbiamo identificato qualitativamente, pur diffe-

renziandola quantitativamente, l'azione degli estratti splenici con quella di altri organi a cospicua componente reticolo-istiocitaria: abbiamo voluto ricercare quindi le figure sopradescritte anche in colture con estratto epatico, e la fig. N. 2, tolta da una di queste colture, dimostra che anche in tali condizioni di esperimento si ottengano formazioni analoghe.

Quantunque in un tal campo sia difficile stabilire conteggi differenziali esatti, si può però affermare che impiegando estratti epatici le figure in questione sono notevolmente meno frequenti che con gli estratti di milza.

I risultati sopradescritti, pure essendo nettamente dimostrativi, non permettono conclusioni di ordine generale. Il miglior modo quindi di commentarli è quello di riassumerli in proposizioni definite:

a) il principio ignoto di cui andiamo indagando l'azione sui megacariociti dimostra di variare la sua azione con il variare della concentrazione, ma non in modo rigorosamente proporzionale ad essa. Le nostre esperienze lascerebbero intravvedere l'esistenza di concentrazioni critiche sia verso le alte che verso le piccole dosi;

b) l'azione nettamente lesiva delle alte concentrazioni si attenua fino quasi a scomparire nelle basse. Contemporaneamente compaiono negli elementi in studio figure che presentano notevoli rassomiglianze con quelle preludenti alla piastrinopoiesi. Nulla più di questa affermazione è possibile di fare, quantunque il ravvicinamento porti naturalmente oltre con le supposizioni;

c) da quanto sopra è detto si capisce che la denominazione di « principio megacariotossico » data fin qui alla sostanza in studio va ritenuta inesatta e che quindi va abbandonata. Come quasi tutte le sostanze ad azione biologica, essa a piccole concentrazioni stimola, ed a forti concentrazioni danneggia.

RIASSUNTO.

Il principio agente sui megacariociti studiato nelle note precedenti ha una azione proporzionale alla sua concentrazione. Alla concentrazione in cui scompare la sua azione grossolanamente lesiva, esso produce, nei megacariociti, figure rassomiglianti a quelle che nel vivente preludono alla formazione delle piastrine.

III.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Bari.
Direttore: Prof. Luigi Ferrannini.

Sulla funzione proteosintetica del fegato.

Dott. Alberto Milella, assistente ordinario.

L'importanza del fegato nel metabolismo delle sostanze proteiche fu dimostrato fin da Claude Bernard, allorquando introducendo albume d'uovo nella vena giugulare di un coniglio ritrovava questa sostanza nelle urine, mentre iniettando la stessa sostanza attraverso la vena porta non la ritrovava più nelle urine stesse. Per questo A. l'albumina, durante il passaggio attraverso il fegato era stata fissata da questo organo.

Bouchard ripetè la stessa ricerca con la caseina. Introducendo detta sostanza attraverso la vena giugulare, ritrovava nell'urina caseina ed albumina, introducendola invece nella vena porta ritrovava nelle urine una certa quantità di albumina, e non caseina, essendo stata questa trasformata nel fegato in albumina.

Lo stesso avviene per il peptone, se si inietta nella vena porta questa sostanza, non compare nè peptone nè albumina nelle urine; se invece l'iniezione è praticata in una vena periferica, si provoca peptonuria ed albuminuria.

Tichmeneff mettendo per tre giorni ad alimentazione carnea topi bianchi tenuti a digiuno per un certo tempo, notò che l'azoto epatico in essi era aumentato dal 53 al 78 %, in rapporto ad altri topi controllo. Il fegato quindi avrebbe in questo caso accumulato le sostanze albuminose.

Apanaisiew fin dal 1882 dimostrò che cani alimentati con fibrina, mostravano nelle cellule epatiche dei corpuscoli che si coloravano con il reattivo di Millon.

Berg nel 1922 notò nel fegato delle salamandre, delle gocce omogenee che credette essere costituite da proteine semplici, queste gocce presentavano la reazione di Millon e secondo l'A. sarebbero state a dimostrare albumine di riserva.

R. Noel alimentando topi bianchi, dopo un digiuno di 24 ore, solamente con dell'albume d'uovo, vide nelle cellule epatiche degli accumuli numerosi di granulazioni albuminoidee che avevano la reazione di Millon; ciò non avveniva con topi alimentati con idrato di carbonio e grassi.

Mentre per Hedin e Capparelli la fase di scissione da proteine a peptoni ad aminoacidi avviene nell'intestino, Abderhalden pensa che l'epitelio in-

testinale sia capace di sintetizzare gli aminoacidi, da peptoni, nelle proteine specifiche per i singoli tessuti. Conhein invece ritiene che dopo la scissione in aminoacidi, questi passano senz'altro in circolo.

Per molti AA. soltanto una minima parte degli aminoacidi, provenienti dalla disintegrazione intestinale delle sostanze proteiche, verrebbe utilizzata dall'organismo, per sopperire alle perdite delle proteine dei tessuti; la maggior parte sarebbe scissa nuovamente, sino a formazione di ammoniaca prima ed urea dopo, e quindi espulsa attraverso i reni.

Altri AA. ancora ammettono che l'organismo stesso sceglie attraverso questi aminoacidi, quelli che poi abbisognano, distruggendo alcuni e formandone altri, per la sintesi delle proteine necessarie.

Alcuni AA. (Minkowski ed altri) attribuiscono al fegato la sintesi delle proteine dagli aminoacidi. Quest'organo avrebbe quindi funzione deamminizzante con formazione di ammoniaca ed urea, e di sintesi per quegli aminoacidi di cui l'organismo ha bisogno.

Il fegato trasforma in urea gli aminoacidi e l'ammoniaca.

Qualunque lesione infatti della cellula epatica porta ad aumentato passaggio degli aminoacidi nelle urine, all'amminoaciduria, che mentre nei normali è rappresentata da dosi minime, aumenta notevolmente nelle malattie in cui vi sono lesioni della cellula epatica, come dimostrarono, Erben nelle malattie infettive, Cannata nelle infezioni croniche con partecipazione del fegato, e Flach e Sachs nel morbo di Banti. Hallervorden trovò aumento di ammoniaca nelle urine dei cirrotici mentre Spadelmann riscontrò aumento dell'ammoniaca e diminuzione dell'urea nella cirrosi, nella degenerazione grassa, nella degenerazione amiloidea del fegato.

Cordie ed Ebselm dimostrarono che nella litiasi biliare lo studio della funzione proteolitica del fegato segue perfettamente l'andamento clinico della malattia.

Minkowski notò che negli uccelli, che dopo l'estirpazione del fegato vivono per una ventina di ore, l'acido lattico, l'ammoniaca e gli aminoacidi sono molto aumentati nelle urine. Gernie e Rudaux hanno dimostrato che la estirpazione del fegato porta ad un aumento progressivo degli aminoacidi del sangue. Questi Autori pensano che la utilizzazione di queste sostanze diventi impossibile dopo tale operazione.

Man e Willanson, nell'intossicazione da fosforo hanno visto aumento dell'acido urico e degli aminoacidi, mentre il tasso dell'urea si abbassa.

L'insufficienza epatica darebbe quindi, ipoazotemia, ipoazoturia, aminoaciduria, poichè gli aminoacidi in questi casi non sarebbero più trasformati in urea.

Man e Magath videro appunto l'urea sanguigna ed urinaria sparire a poco a poco nei cani epatectomizzati, mentre nel sangue si concentravano gli aminoacidi. Van Slyke iniettò aminoacidi nelle vene, vide che questi andavano a fissarsi in parte nel fegato ed in parte nei muscoli, mentre però dopo un certo tempo ritrovò invariati nel fegato tutti gli aminoacidi iniettati.

Bufano prova la funzionalità epatica saggiando il potere deaminante del fegato; egli inietta nell'individuo a riposo una certa quantità di glico-

colla e ne ricerca consecutivamente il tasso nel sangue, ottenendo una curva amino-acidemica che rimane alta in tutti i casi di ipofunzionalità epatica. Usseglio e Ogliaro hanno anch'essi saggiata la funzionalità epatica attraverso il dosaggio nel sangue dell'azoto amminico libero, nelle diverse epatopatie, dimostrando che in ogni lesione del parenchima epatico, con concomitante alterazione della funzionalità dell'organo, vi è un aumento dell'azoto amminico nel sangue e che la quantità di esso è sempre proporzionata alla entità ed all'evoluzione della malattia.

Ultimamente Caccuri e Chiariello hanno determinato l'azoto amminico nel sangue dopo iniezioni di glicocolla al 12 % in 18 epato-pazienti ed in conigli trattati con fosforo, solfuro di carbonio, tricloroetilene e torothrast.

Questi AA. hanno sempre trovato sia negli infermi che negli animali così trattati, aminoacidemia alta dopo 15, 20, 30 e 60 minuti, mentre in individui sani di controllo dopo l'iniezione di glicocolla l'ammino-acidemia diminuiva.

*
* *

Di fronte all'importanza del problema della genesi delle proteine sanguigne e delle loro frazioni (albumine e globuline), ho creduto opportuno volere osservare come queste si comportano, dopo introduzione nella vena porta di una soluzione di amminoacidi totali, ricavati dai muscoli dello scheletro.

Tecnica.

Ho ricavata la soluzione di ammino-acidi totali triturando una certa quantità (kgr. 1) di muscolo dello scheletro privato dal grasso e dai tendini di animale di grossa taglia (vitello) mettendo quindi questa quantità di muscolo in un matraccio, coperto con tappo smerigliato, assieme allo stomaco dello stesso animale, anch'esso triturato.

Aggiungevo HCl sino a reazione rossa al metil-arancio e riponevo tutto in termostato a 37°,5 sino a quando appariva la lisi data dalla digestione del muscolo; alcalinizzavo quindi la soluzione con carbonato sodico, aggiungendo pancreas fresco e duodeno triturato, sino a reazione alcalina al tornasole. Rimettevo tutto in termostato sino ad avere reazione negativa con il reattivo di Esbach, con quello del biureto e del Millon. Ottenuta così una soluzione contenente in sintesi tutti gli ammino-acidi del muscolo (glicocolla, alanina, valina, leucina, prolina, fenilalanina, acido aspartico, serina, tirosina, arginina, istidina, lisina e tripotofano), calcolavo queste col metodo Folin.

Per la determinazione delle proteine e delle frazioni di queste (albumine, globuline) ho usato il refrattometro di Pulfrich, calcolando i valori col metodo Robertson e Petschacher.

Codounis, Achard e Grigaut, mossero obbiezioni a questo metodo, ritenendo che in casi di sieri ricchi in lipine la refrattometria potesse dare valori più alti paragonati con i metodi chimici.

Tuffier e Mautè controllando il metodo refrattometrico con quello delle pesate dirette delle sostanze proteiche precipitate, trovarono variazioni non superiori a gr. 0,23 %.

Anche Chiray sottopose al controllo i due metodi, quello della pesata e quello refrattometrico, non riscontrando alcuna differenza fra loro.

Widal confronta il metodo della pesata, quello refrattometrico con quello del dosaggio dell'azoto determinato col processo di Kjeldahl e trova variazioni che si aggirano intorno a gr. 0,6 %.

Nei miei precedenti lavori ho anche io voluto osservare le differenze eventuali dei due metodi (il refrattometrico e quello chimico di Kieldahl) ed ho trovato variazioni minime, con lievi titoli maggiori col metodo del refrattometro.

Tali modiche variazioni sono però annullate allorquando le determinazioni vengono eseguite anche prima dell'esperimento.

Il metodo refrattometrico rimane indispensabile poi nei casi in cui sia necessario eseguire determinazioni in serie, e con relativa poca quantità di sangue.

Ho scelto come animale da esperimento, il cane, preferendo quelli di taglia piuttosto grossa.

L'animale veniva curarizzato con piccole quantità di questa sostanza, sciolta in soluzione fisiologica ed iniettata nella vena safena previa tracheotomia mediana ed inizio della respirazione artificiale con venti inspirazioni al minuto.

Con taglio laparotomico mediano aggredivo il fegato isolando dapprima le vene sopraepatiche da cui prelevavo il primo campione di sangue. In un secondo tempo isolavo la vena porta ed iniettavo in questa 200 cc. di soluzione di ammino-acidi al 10 % preparato come si è detto sopra.

Di cinque in cinque minuti prelevavo campioni di sangue dalle vene sovra epatiche.

Le determinazioni delle proteine del siero col refrattometro venivano eseguite poche ore dopo.

Per comodità di esposizione divido le esperienze in quattro gruppi:

1° gruppo: Animali normali trattati con iniezione della vena porta di cc. 200 della soluzione di ammino-acidi al 10 %;

2° gruppo: Animali previamente intossicati con fosforo e poi sottoposti, come quelli del primo gruppo, ad introduzione nella vena porta della stessa sostanza;

3° gruppo: Animali normali sottoposti ad introduzione per via gastrica della soluzione di ammino-acidi al 10 %;

4° gruppo: Animali previamente intossicati con fosforo e trattati per via gastrica come quelli del gruppo precedente.

TABELLE.

N. 1. — Cane lupo; peso Kg. 18. Normale.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	2,25 %	5,75 %	6,20 %	6,10 %	5,55 %	4,74 %	2,50 %	2,32 %
Glob. . . .	1,70 %	0,95 %	0,75 %	0,70 %	1,10 %	1,40 %	1,60 %	1,70 %
Pr. tot. . .	3,95 %	6,70 %	6,9[illegible] %	6,80 %	6,65 %	6,14 %	4,10 %	4,02 %
Quoz. alb.	1,38	6,38	8,85	8,71	5,04	3,38	1,56	1,36

N. 2. — Cane giallo, Kg. 14,800. Normale.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	2,42 %	4,90 %	4,90 %	4,15 %	4,05 %	3,93 %	2,70 %	2,50 %
Glob. . . .	1,25 %	0,60 %	0,65 %	0,75 %	0,90 %	1,10 %	1,10 %	1,30 %
Pr. tot. . .	3,67 %	5,50 %	5,55 %	4,90 %	4,95 %	4,03 %	3,80 %	3,80 %
Quoz. alb.	1,93	8,16	7,53	5,53	4,50	3,57	2,25	1,92

N. 3. — Cane nero, Kg. 21,500. Normale.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	3,38 %	4,19 %	3,35 %	3,75 %	3,20 %	3,18 %	3,18 %	3,16 %
Glob. . . .	1,47 %	1,09 %	1,09 %	1,07 %	1,50 %	1,60 %	1,62 %	1,64 %
Pr. tot. . .	5,85 %	5,28 %	4,64 %	4,82 %	4,70 %	4,78 %	4,80 %	4,80 %
Quoz. alb.	2,30	3,84	3,25	3,50	2,13	1,98	1,97	1,92

N. 4. — Cane lupo, Kg. 15,600. Normale.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	3,12 %	2,70 %	3,38 %	3,20 %	3,04 %	3,09 %	3,17 %	3,15 %
Glob. . . .	1,90 %	0,847 %	0,1[illegible]0 %	0,371	0,576 %	0,567 %	0,772 %	0,868 %
Pr. tot. . .	5,01 %	3,117 %	3,48 %	3,571	3,616 %	3,657 %	3,942 %	4,018 %
Quoz. alb.	1,65	2,67	3,38	8,64	5,33	5,51	4,11	3,51

N. 5. — Cane giallo, pelo liscio, Kg. 16,200. Normale.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	4,02 %	3,53 %	4,27 %	4,38 %	3,78 %	4,41 %	4,31 %	4,27 %
Glob. . . .	2,37 %	0,427 %	0,379 %	0,423 %	0,885 %	0,436 %	0,564 %	0,688 %
Pr. tot. . .	6,39 %	3,957 %	4,649 %	4,803 %	4,665 %	4,846 %	4,874 %	4,858 %
Quoz. alb.	1,69	8,40	1,5	10,4	4,18	10,2	7,6	6,27

N. 6. — Cane grigio, peso Kg. 5,600. Normale.
Introduzione nella vena porta di cc. 200 di soluzione fisiologica.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	3,80 %	3,19 %	2,68 %	2,21 %	2,45 %	3,01 %	3,65 %	3,85 %
Glob. . . .	1,57 %	1,83 %	1,59 %	1,96 %	1,82 %	1,40 %	1,30 %	1,45 %
Pr. tot. . .	5,37 %	5,02 %	4,27 %	4,17 %	4,27 %	4,41 %	4,95 %	5,30 %
Quoz. alb.	2,42	1,74	1,68	1,44	1,32	2,15	2,08	2,65

N. 7. — Cane grigio-giallo-bianco, peso Kg. 14,600. Trattato prima con centig. 8 di fosforo, dati sciolti in olio, frazionatamente in 4 volte.
Introduzione nella vena porta cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	0,54 %	0,61 %	0,05 %	0,08 %	0,09 %	0,11 %	0,16 %	0,35 %
Glob. . . .	4,10 %	1,64 %	2,00 %	2,42 %	1,5[illegible] %	2,70 %	2,65 %	3,00 %
Pr. tot. . .	4,64 %	1,65 %	2,05 %	2,50 %	2,60 %	2,81 %	2,81 %	3,35 %
Quoz. alb.	0,13	0,006	2,025	0,033	0,031	0,040	0,060	0,11

N. 8. — Cane giallo, grosso, Kg. 18,200, con grosso fegato da stasi.
Introduzione nella vena porta di cc. 200 soluzione amino-acidi al 10 %.
Determinazione equilibrio proteico

	Prima	Dopo						
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'
Alb. . . .	4,41 %	2,18 %	2,18 %	2,70 %	2,89 %	3,61 %	2,89 %	2,85 %
Glob. . . .	3,84 %	5,02 %	3,10 %	2,60 %	2,46 %	1,91 %	2,4[illegible] %	3,80 %
Pr. tot. . .	8,25 %	5,20 %	5,28 %	5,36 %	5,35 %	5,52 %	4,65 %	6,65 %
Quoz. alb.	1,14	0,721	0,713	1,03	1,15	1,89	1,17	0,75

N. 9. — Cane bianco-giallo, liscio rosso; trattato prima con centg. 8 di fosforo, somministrato in 4 volte per mezzo di sonda gastrica e sciolti in 50 gr. di olio per volta.

Introduzione nella vena porta di cc. 200 di soluzione di amino-acidi al 10 %.

Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo						
		5′	10′	15′	20′	25′	30′	35′
Alb. . . .	4,73 %	2,55 %	2,55 %	[illegible],949 %	1,06 %	2,00 %	2,20 %	2,00 %
Glob. . . .	1,49 %	1,10 %	1,10 %	2,43 %	2,22 %	1,20 %	1,0[illegible] %	1,20 %
Pr. tot. . .	6,22 %	3,65 %	3,65 %	3,37 %	3,28 %	3,20 %	3,20 %	3,20 %
Quoz. alb.	3,17	2,31	2,31	0,39	0,449	1,66	2,20	1,66

N. 10. — Cane bianco-nero, pelo lungo, Kg. 16,500. Normale.

Introduzione mediante sonda gastrica di 200 cc. di soluzione di amino-acidi al 10 %. Di 1/2 ora in 1/2 ora, si prelevano 10 cc. di sangue dalla vena safena e si dosano le frazioni di proteine.

Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo ore				
		1/2	1	1 1/2	2	2 1/2
Alb.	3,86 %	3,93 %	3,48 %	4,04 %	4,58 %	4,75 %
Glob.	2,77 %	2,13 %	1,93 %	1,76 %	1,64 %	1,62 %
Pr. tot. . . .	6,63 %	6,06 %	5,41 %	5,80 %	6,22 %	6,37 %
Quoz. alb. .	1,39	1,81	1,80	2,29	2,73	2,73

N. 11. — Cane bianco, pelo lungo, peso Kg. 16,500. Normale.

Prelievo di 10 cc. di sangue dalla vena safena. Si dà a mangiare gr. 1000 di carne cruda privata di grasso e tendini.

Dopo 2 ore e per le successive 1/2 ore fino a 3 ore e 1/2 dopo l'ingestione si prelevano, sempre dalla safena, rispettivamente 10 cc. di sangue.

Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo ore			
		2	2 1/2	3	3 1/2
Alb.	4,04 %	4,57 %	4,58 %	4,14 %	5,05 %
Glob.	2,96 %	2,31 %	2,04 %	2,46 %	2,[illegible]8 %
Pr. tot. . . .	7,00 %	6,88 %	6,62 %	6,60 %	7,13 %
Quoz. alb. .	1,39	1,96	2,24	1,68	2,42

N. 12. — Cane riccio, bianco-nero, Kg. 15,700. Normale.

Introduzione mediante sonda gastrica di 200 cc. di soluzione di amino-acidi al 10 %. Dopo un'ora e di mezz'ora in mezz'ora, si prelevano 10 cc. di sangue dalla vena safena e si dosano le frazioni di proteine.

Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo ore			
		1	1 1/2	2	2 1/2
Alb.	5,38 %	5,52 %	5,14 %	5,48 %	5,52 %
Glob.	0,593 %	0,108 %	0,061 %	0,462 %	0,108 %
Pr. tot. . . .	5,973 %	5,628 %	5,201 %	5,942 %	5,628 %
Quoz. alb. .	9,07	51,11	84,25	11.86	51,11

N. 13. — Cane nero, pelo lungo, peso Kg. 16,700. Normale.
Introduzione mediante sonda gastrica di 200 cc. di soluzione di amino-acidi al 10 %. Dopo un'ora e di 1/2 ora in 1/2 ora.

Si prelevano 10 cc. di sangue dalla vena safena e si dosano le frazioni di proteine. Determinazione equilibrio proteico.

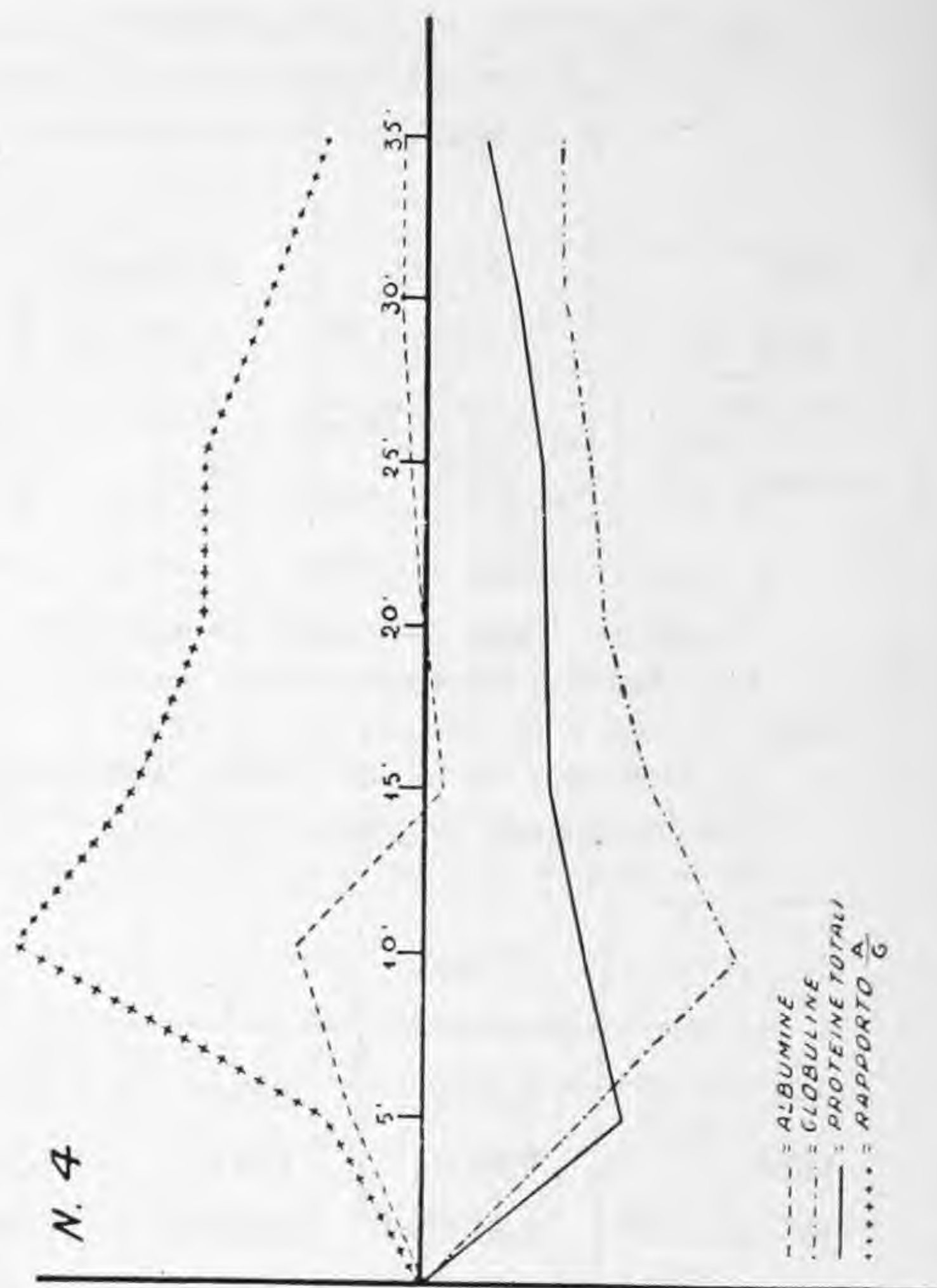
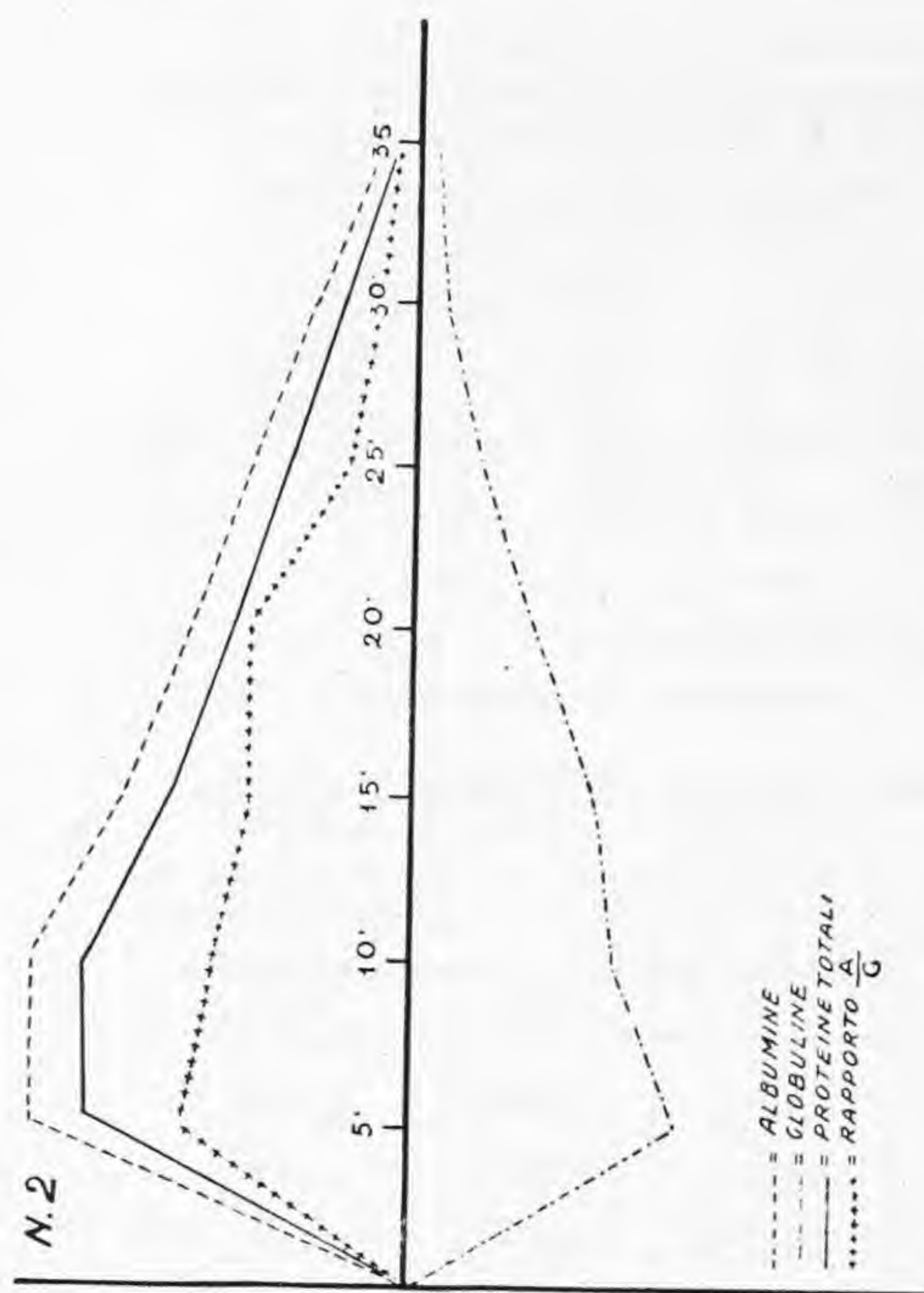
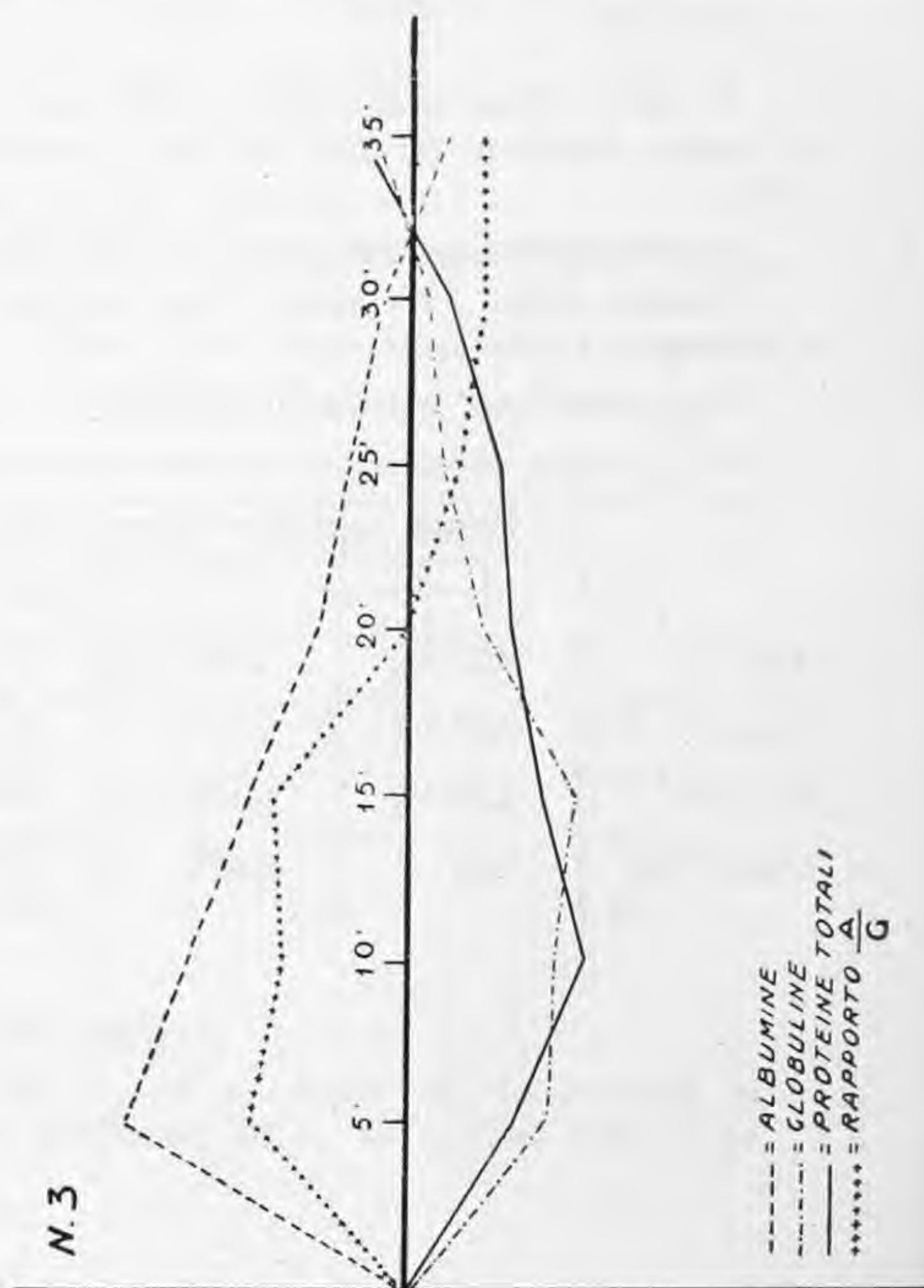
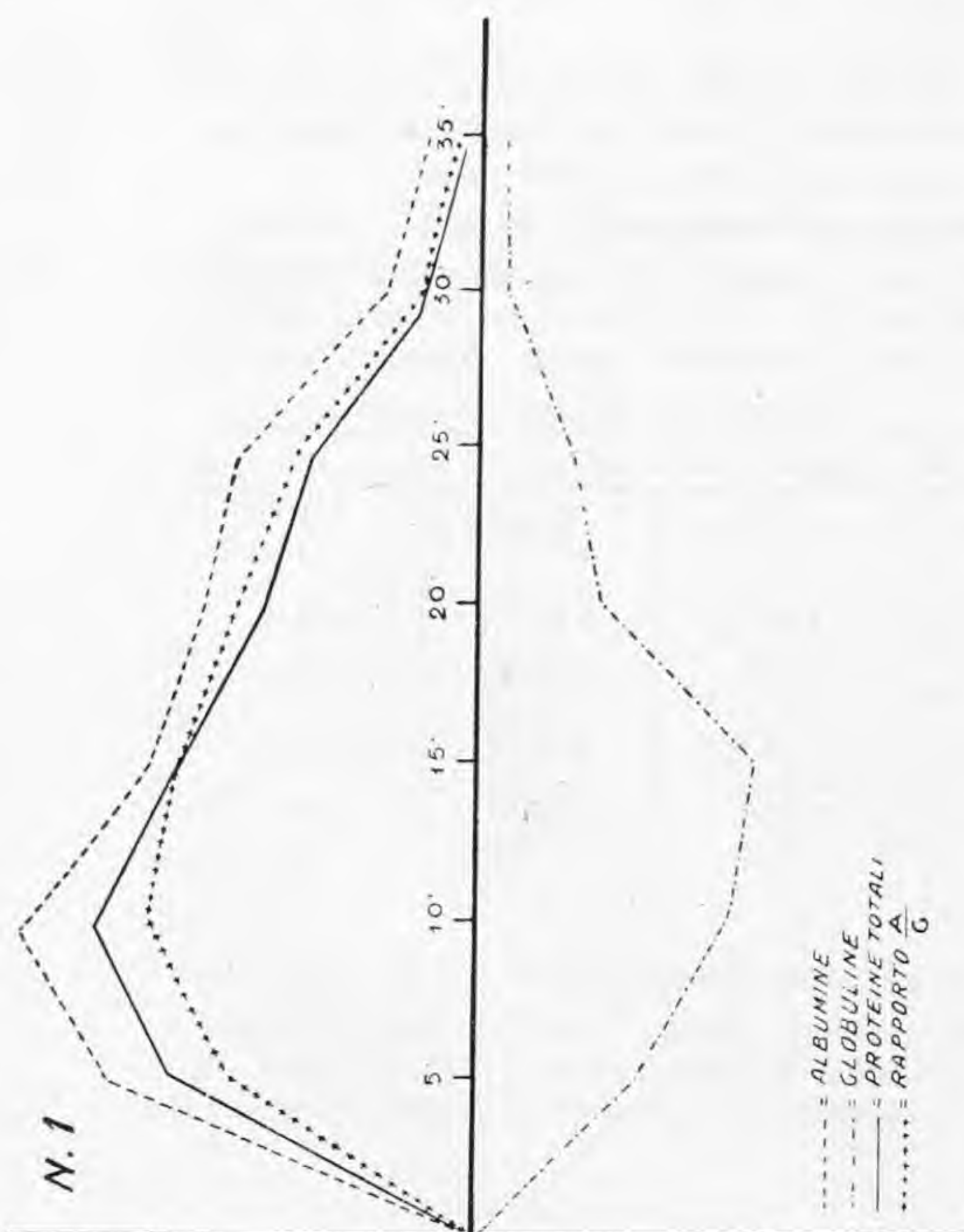
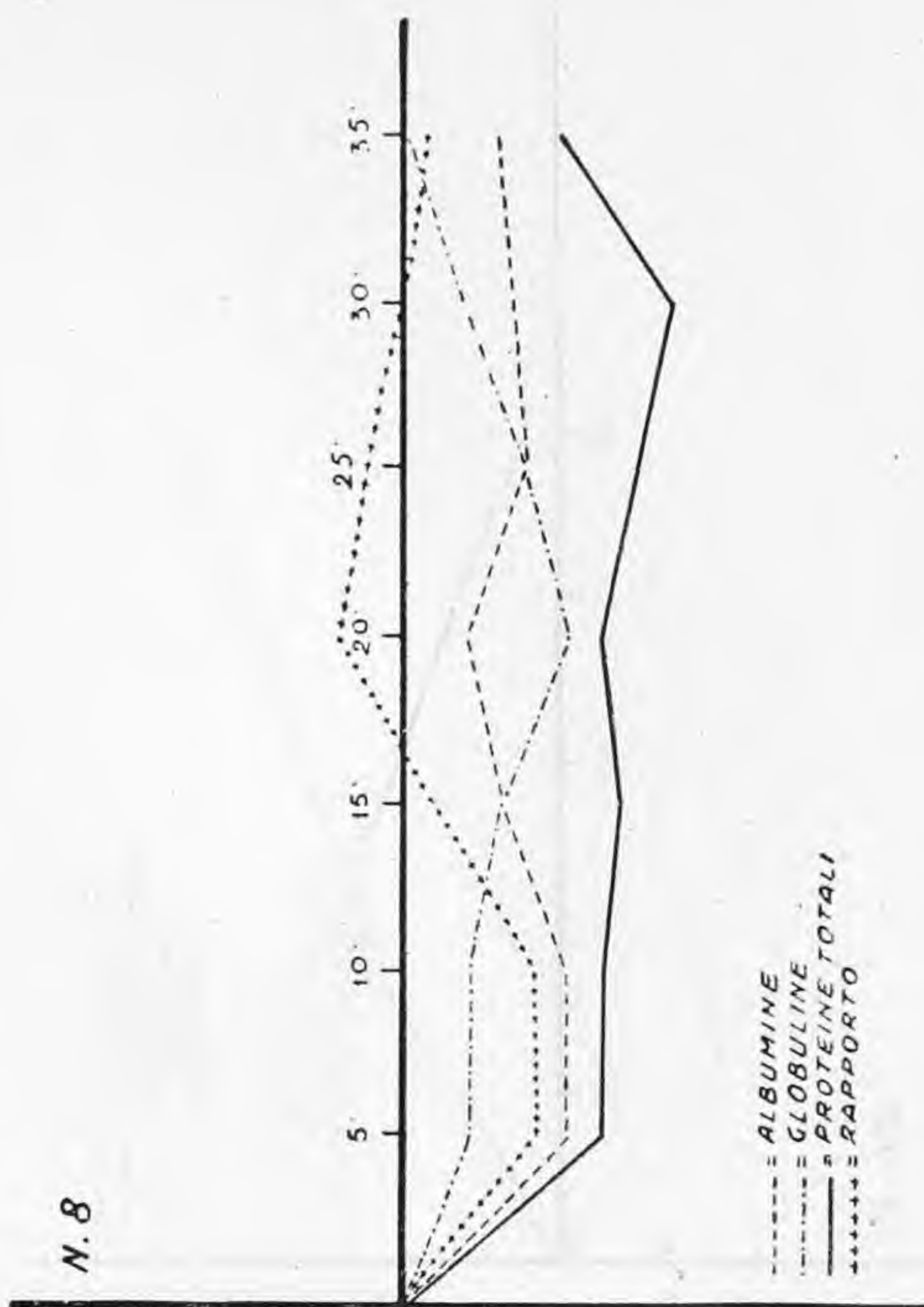
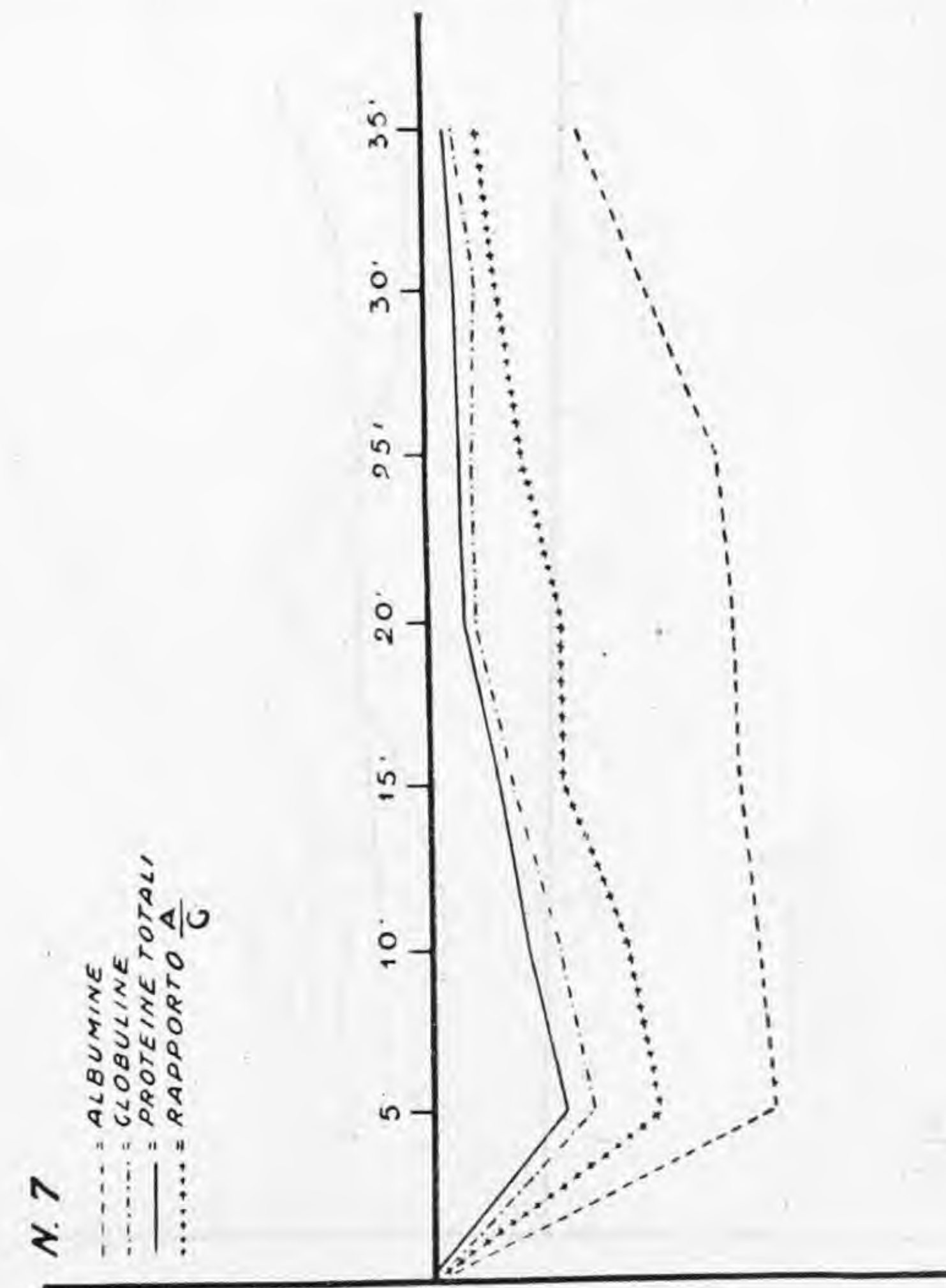
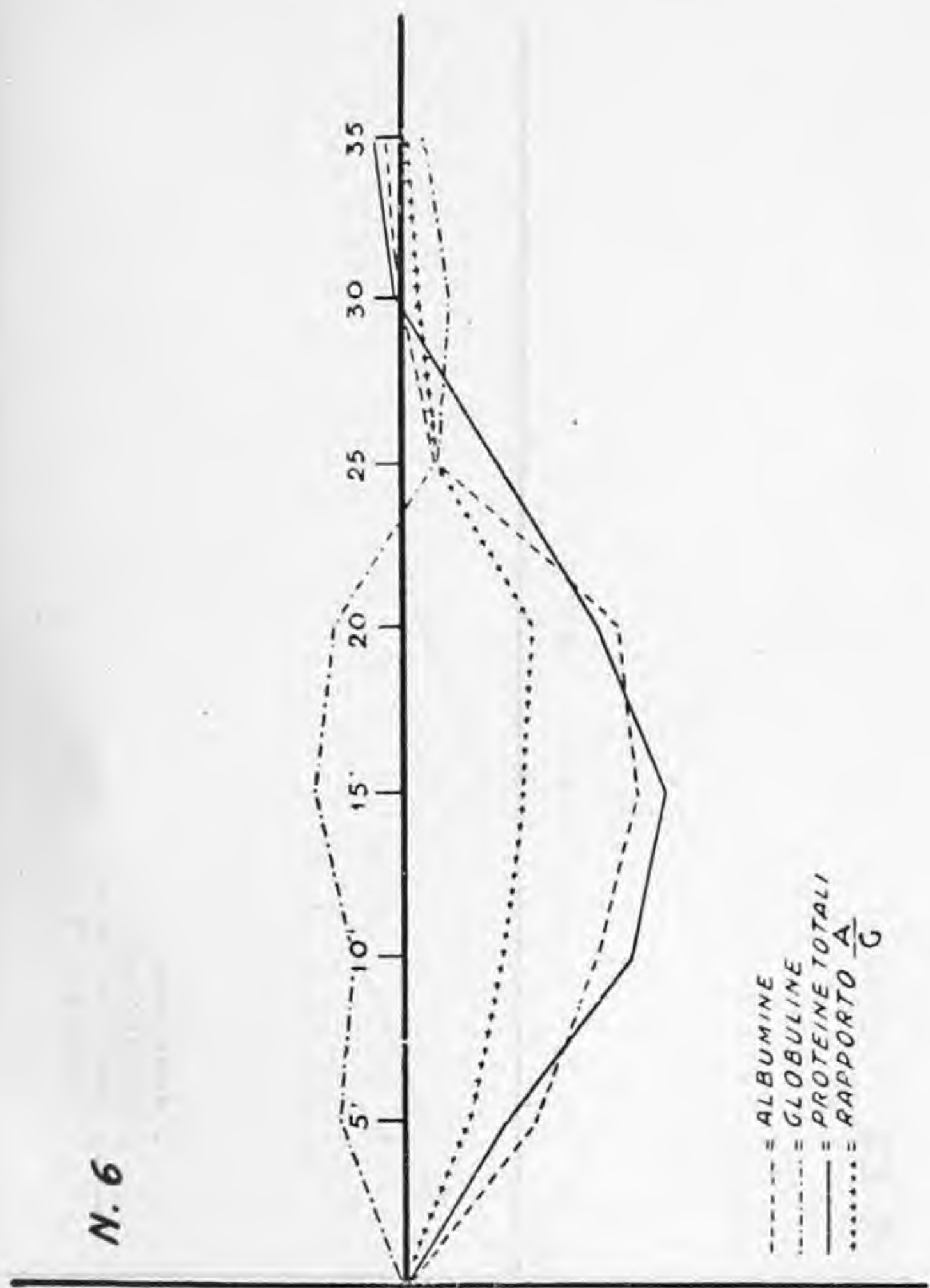
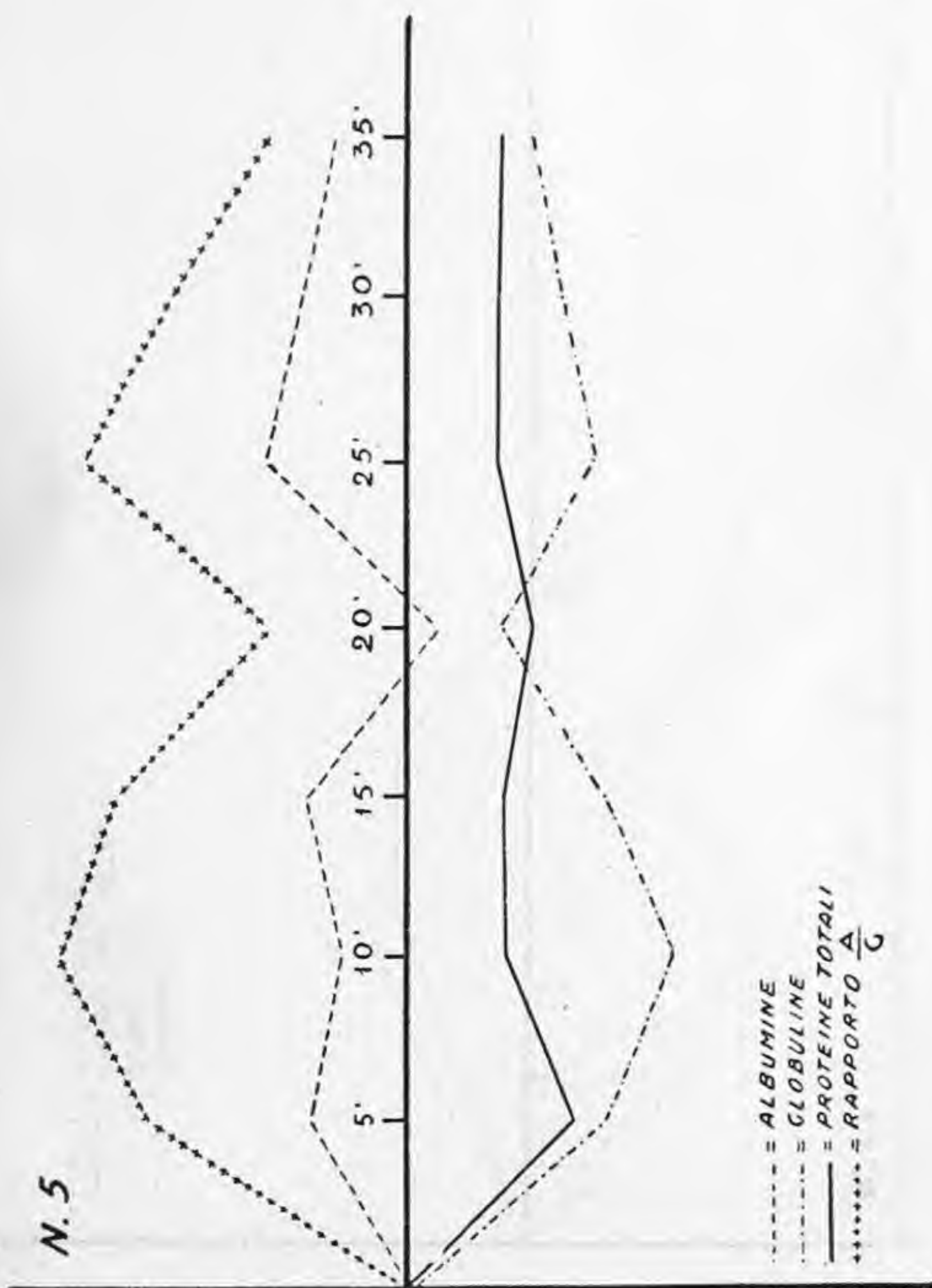
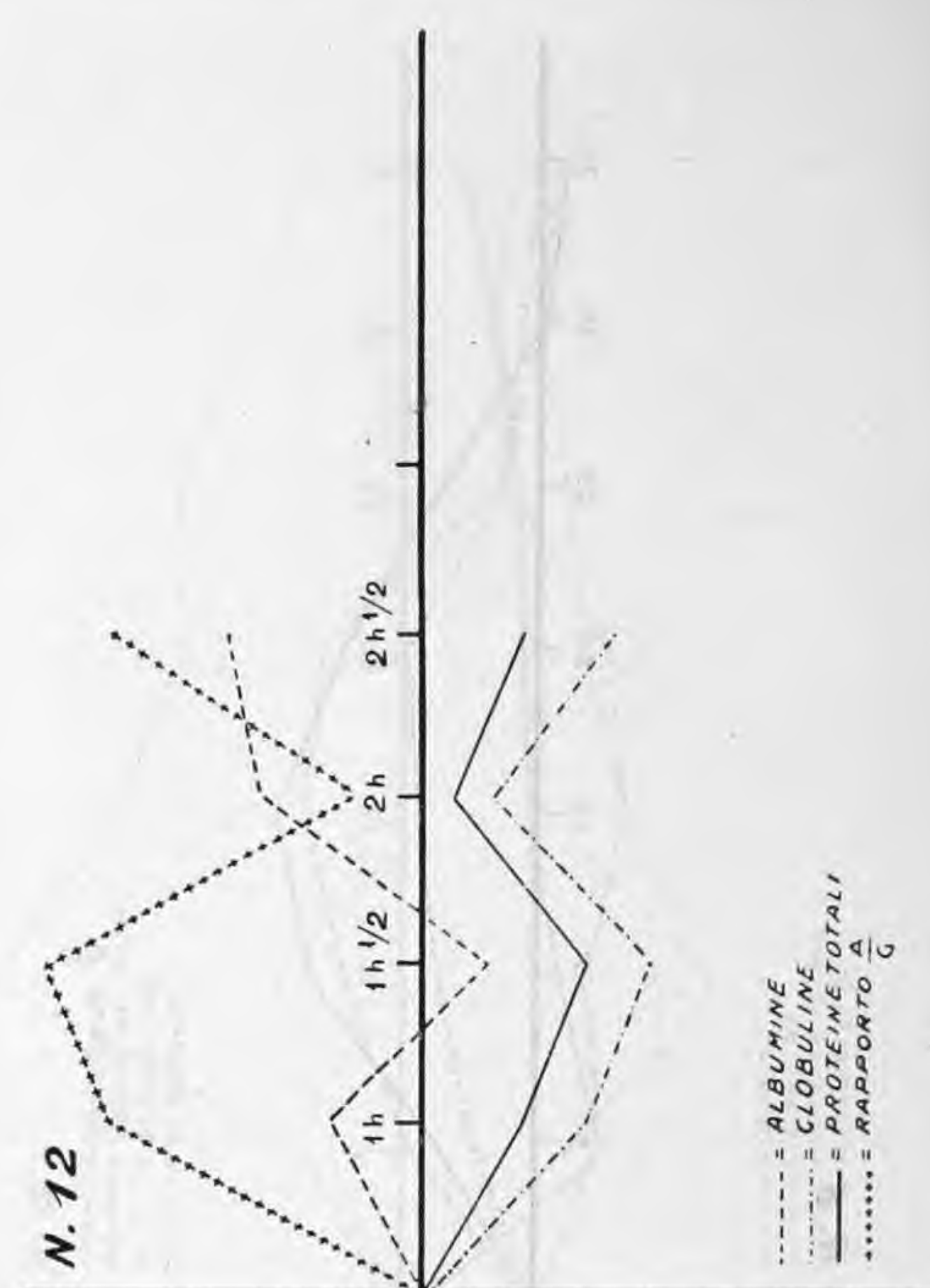
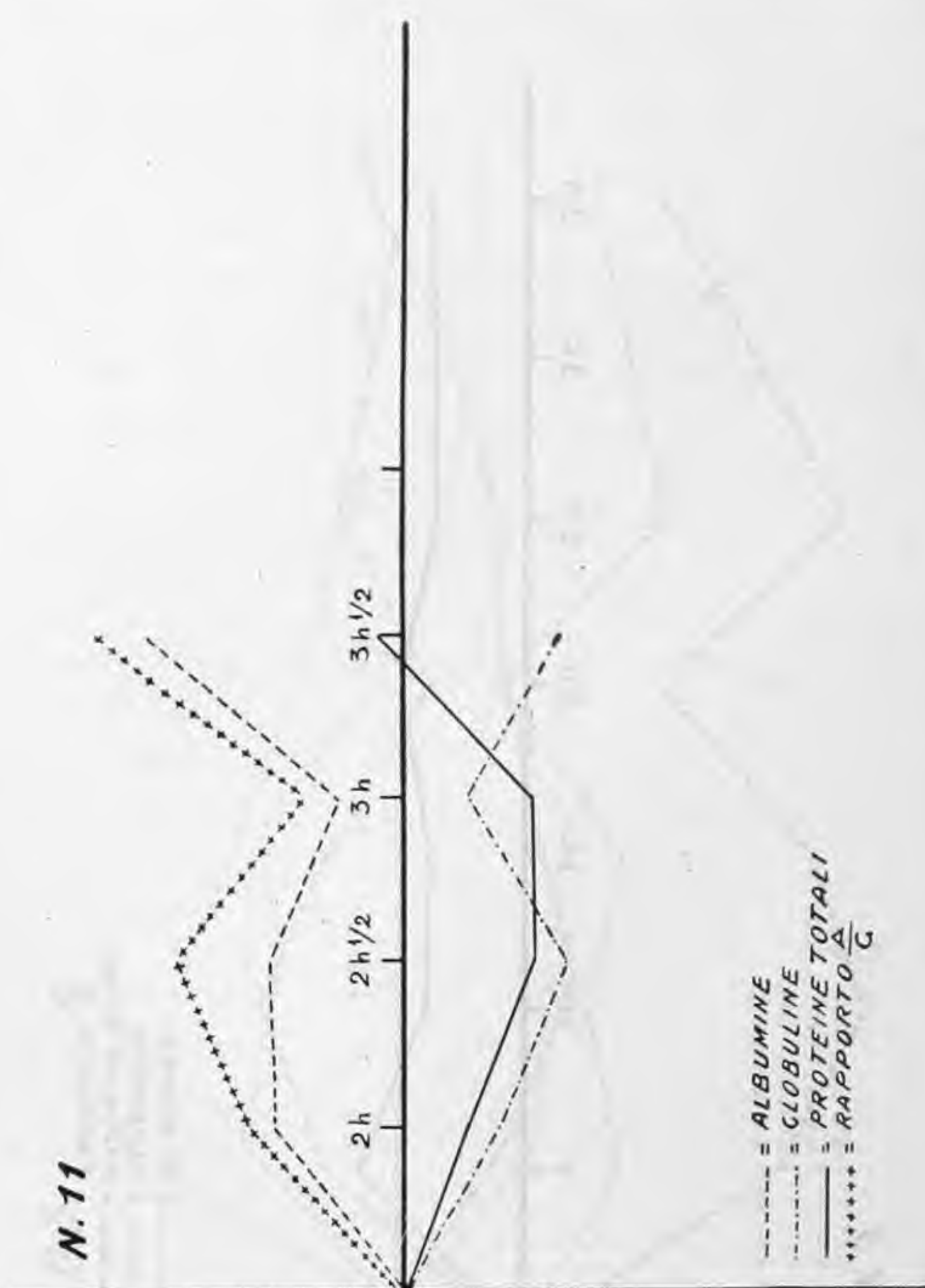
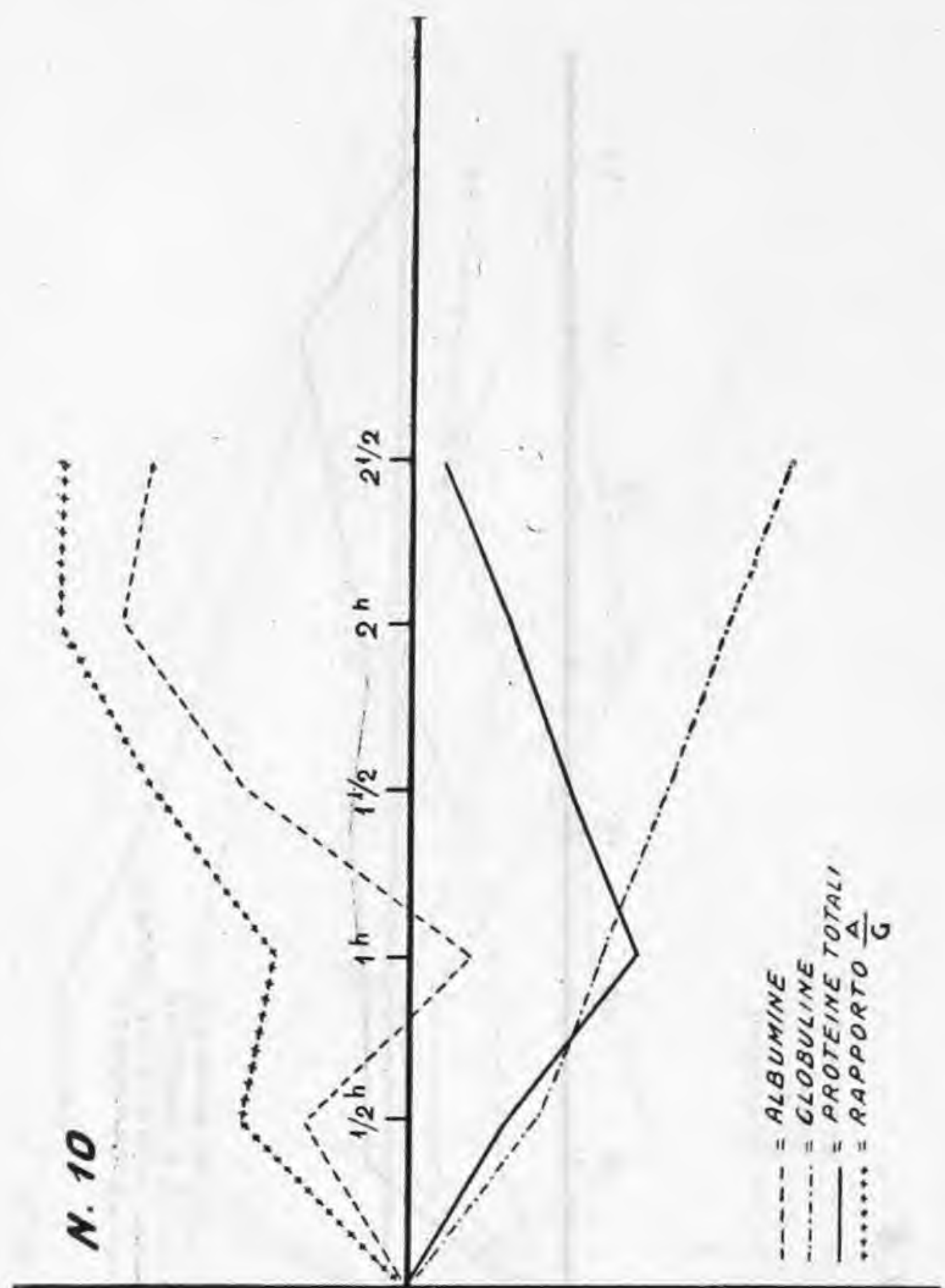
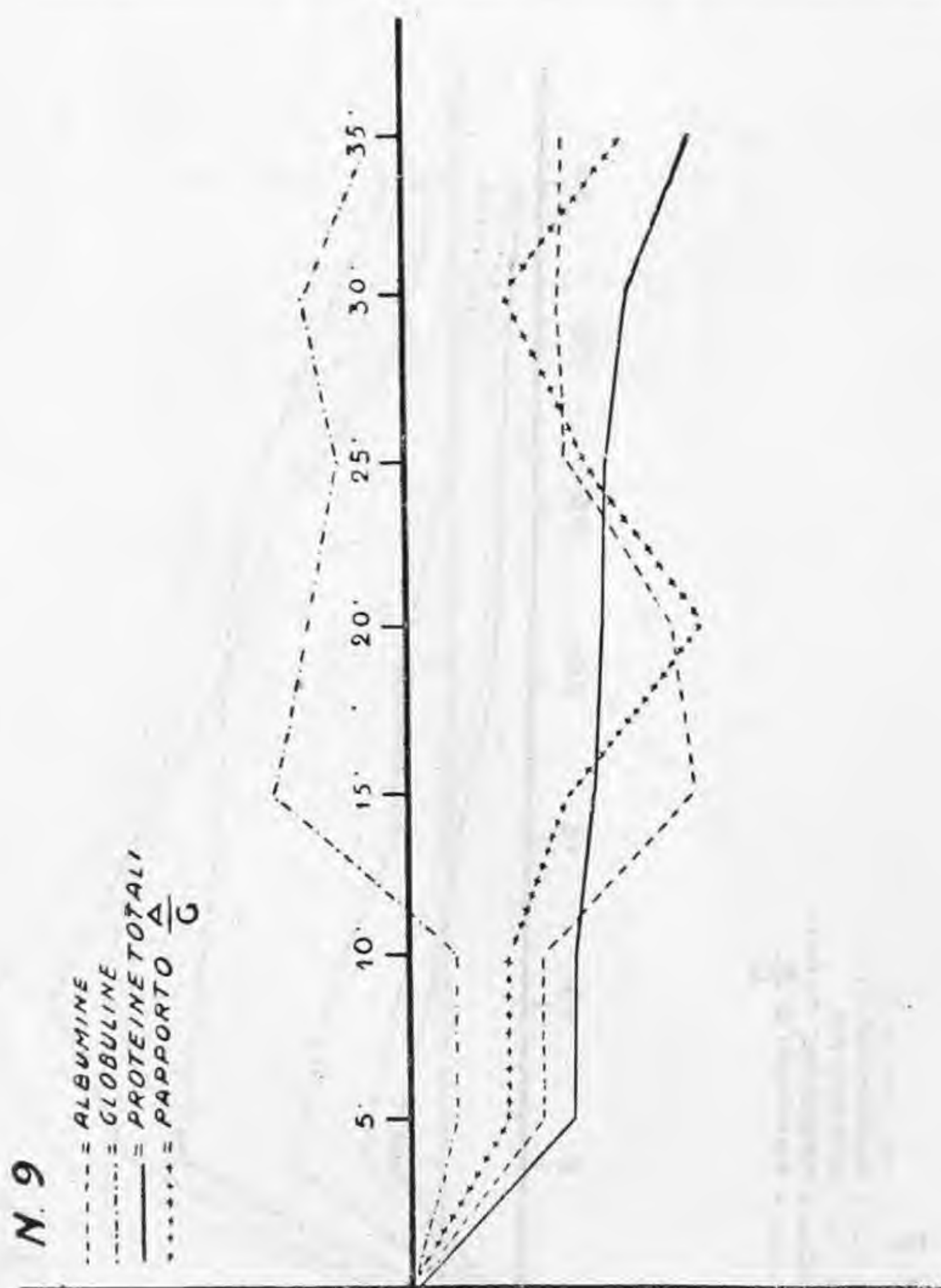
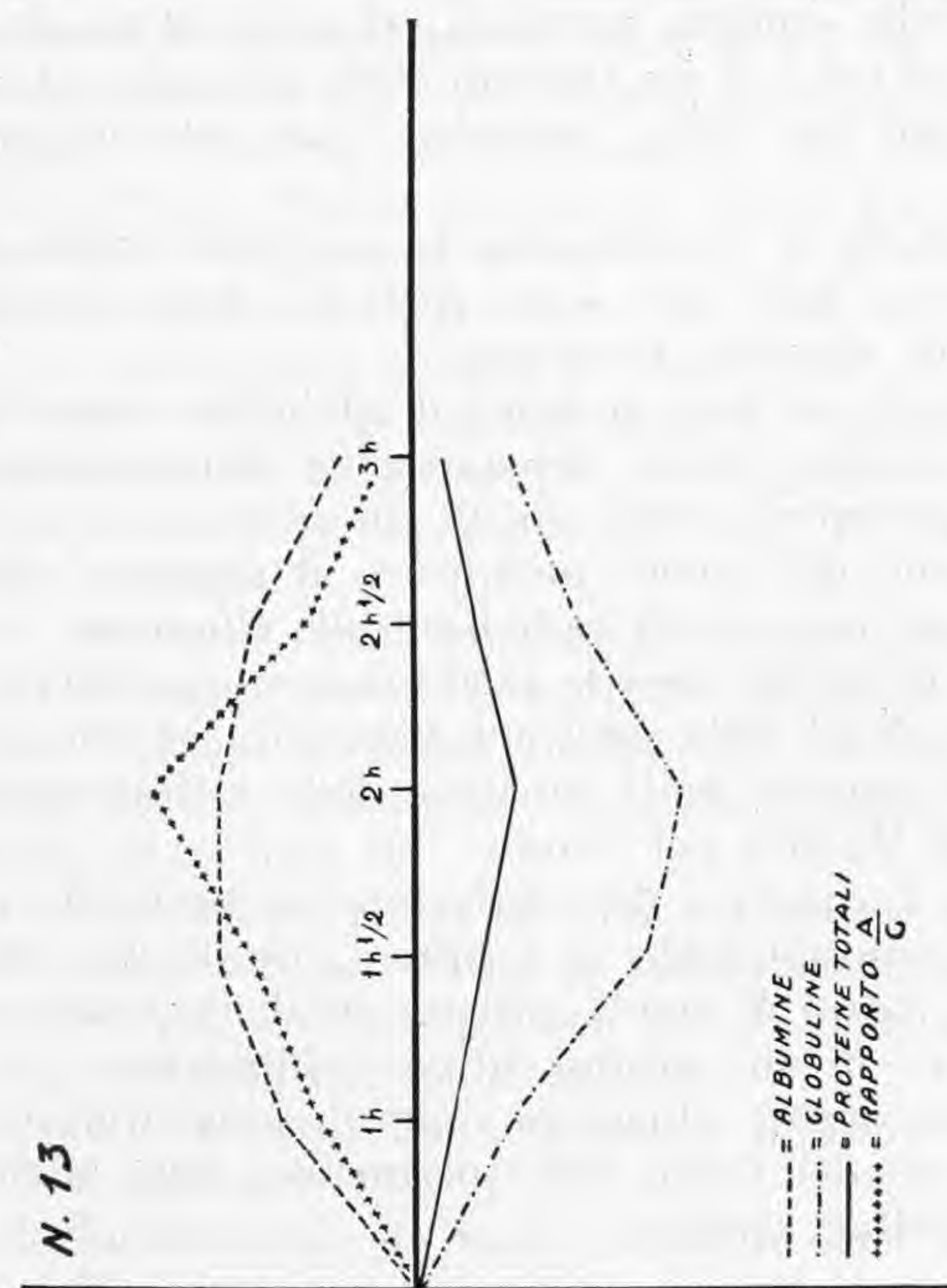
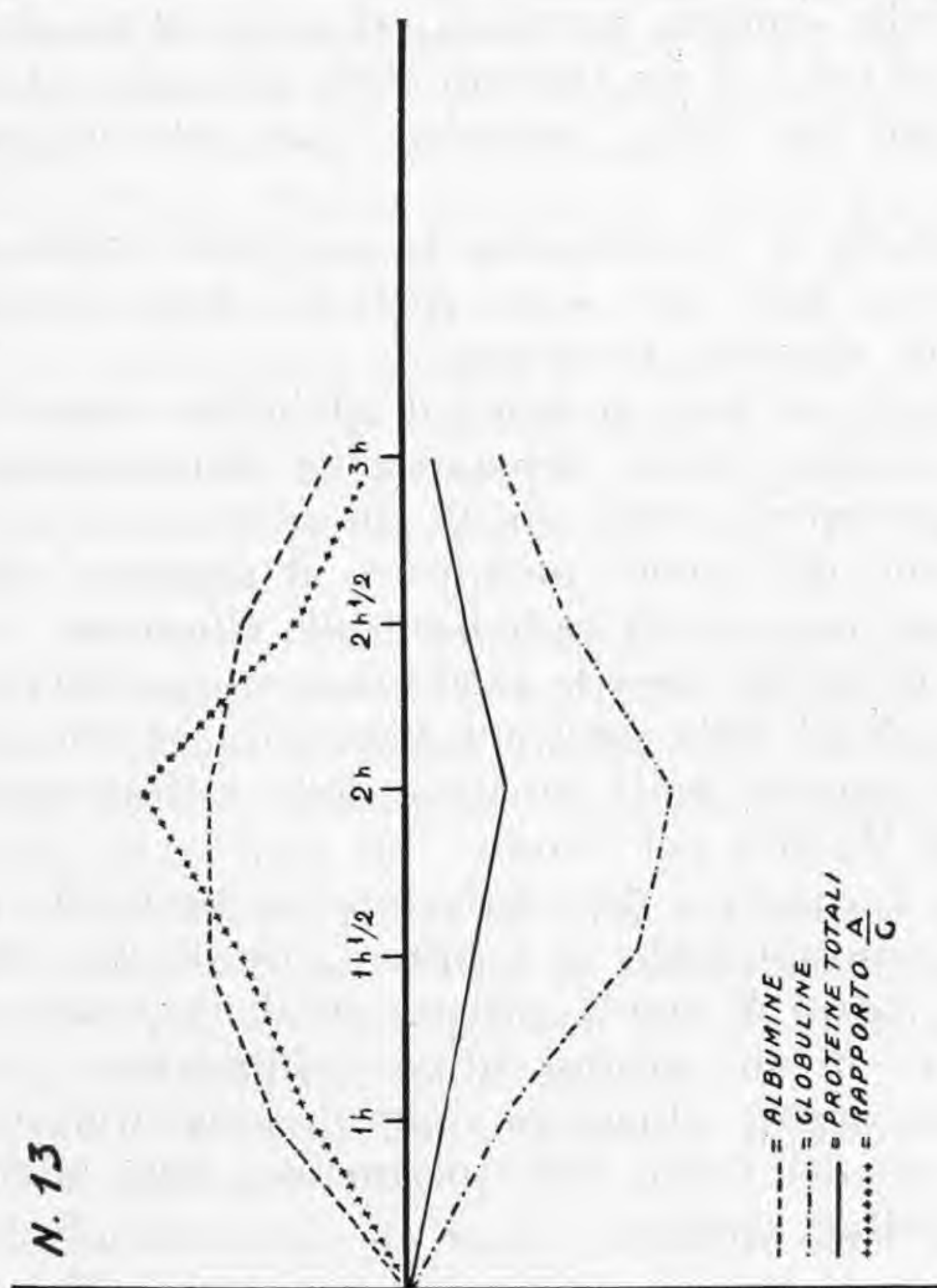
	Prima	Dopo ore				
		1/2	1	1 1/2	2	2 1/3
Alb.	4,58 %	4,87 %	5,10 %	5,10 %	4.96 %	4,74 %
Glob.	2,09 %	1,61 %	1,10 %	0,947 %	1,35 %	1,71 %
Pr. tot. . . .	6,67 %	6,48 %	6,20 %	6,047 %	6,31 %	6,45 %
Quoz. alb. .	2,19	3,03	4,63	5,49 %	3,67	2,77

N. 14. — Cane bianco-giallo, pelo lungo, peso Kg. 16,500; già trattato con centg. 8 di fosforo sciolti in 50 grm. di olio, e somministrato in 4 volte per mezzo di sonda gastrica.

Somministrazione per os di cc. 200 di soluzione di amino-acidi al 10 %.

Prelievo dalla vena safena dopo un'ora, un'ora e mezzo, due ore, due ore e mezzo a tre ore.

Determinazione equilibrio proteico.

	Prima	Dopo ore				
		1	1 1/2	2	2 1/2	3
Alb.	2,18 %	0,384 %	1.22 %	1,70 %	1,81 %	2,15 %
Glob.	2,14 %	4,73 %	4,37 %	1,81 %	3,62 %	1,10 %
Pr. tot. . . .	4,32 %	5,114 %	5,59 %	5,51 %	5,43 %	4,25 %
Quoz. alb. .	1,01	0,081	0,256	0,446	0,500	1,02

Dall'esame delle tabelle e delle grafiche del primo gruppo di animali trattati con soluzione di aminoacidi al 10 % iniettata attraverso la vena porta, si osserva come tutti e cinque gli animali hanno avuto, in rapporto alle frazioni di proteine (albumine, globuline), quasi identico comportamento.

Nei primi due casi (tab. 1ª e 2ª) dopo i primi cinque e dieci minuti si nota un notevolissimo aumento delle albumine, mentre in controapposizione le globuline diminuiscono, ne risulta pertanto un aumento del rapporto albumine e globuline (quoziente albuminoideo), e delle proteine totali. La curva di questo aumento va man mano scemando fino a raggiungere, verso i 35' dall'inizio dell'esperimento, i valori iniziali.

Nel caso 3° (tabella 3ª) si ha un uguale comportamento, ma, meno pronunziato dei due primi, delle albumine, delle globuline e del rapporto di queste due frazioni, mentre le proteine totali seguono la curva delle globuline.

Nel caso 4° (tabella 4ª) ad un aumento iniziale delle albumine si ha al 15' un abbassamento di queste ed un lieve aumento sino al 35'. Le globuline e le proteine totali seguono le curve del numero tre, mentre il rapporto è sempre in aumento.

Nel caso 5° (tabella 5ª) si nota un aumento ma molto notevole delle albumine che al 20' scendono al di sotto del normale, ma che riprendono subito dopo, sin al 15'. Le globuline e le proteine totali seguono le curve dei numeri precedenti. Il quoziente albuminoideo è sempre in aumento.

Si può concludere quindi che l'introduzione di una soluzione di aminoacidi totali, ricavata dal muscolo dello scheletro ed iniettata nella vena porta del cane normale, apporta costantemente una modificazione nelle frazioni proteine, albumine e globuline del sangue delle vene sopra epatiche.

Il passaggio della suddetta soluzione attraverso il fegato modifica le proteine del sangue nel senso di un aumento delle albumine, di una diminuzione delle globuline, con una netta variazione, con esito in aumento, del quoziente proteico.

Il caso 6° (tabella 6ª) ci dimostra la variazione delle albumine e delle globuline del sangue delle vene sopra epatiche, dopo passaggio attraverso il fegato di 200 cc. di soluzione fisiologica.

Si nota in questo, un lieve aumento di globuline e una diminuzione delle albumine, delle proteine totali e del quoziente albuminoideo.

In una mia precedente nota, potetti dimostrare, come l'introduzione di NaCl nell'organismo dell'uomo, modificava il rapporto albumine e globuline nel senso di un aumento di globuline sulle albumine.

Il credo che in questo caso le modificazioni riscontrate si possono senz'altro attribuire a NaCl della soluzione fisiologica ed alle conseguenti modificazioni che esso apporta nella funzione della cellula epatica, fatto questo osservato anche da Wallich nei conigli.

La tabella n. 7 riporta i dati delle frazioni proteiche riscontrate in un cane a cui si era somministrato in 4 riprese otto centigr. di fosforo in soluzione oleosa, per mezzo di sonda gastrica ed il cui esame istologico del fegato diede il reperto di una steatosi diffusa infiltrativa.

In questo caso appare chiaro la notevolissima diminuzione delle albumine, prima ancora dell'inizio dell'esperimento, fatto attribuibile all'azione del fosforo sulla cellula epatica.

Subito dopo i cinque minuti dall'introduzione della soluzione di aminoacidi le albumine diminuiscono ancora, di fronte ad una diminuzione meno intensa delle globuline e delle proteine totali e del quoziente albuminoideo.

Il numero 8 riporta i valori delle frazioni di proteine del sangue delle vene sopra epatiche, ottenuti dopo introduzione nella vena porta della soluzione di aminoacidi, in un cane che sembrava normale, ma che all'atto operativo dimostrò un grosso fegato da stasi, di consistenza aumentata, con capsula tesa, con superficie liscia e che all'esame istologico fece notare dilatazione delle vene centrali e dei capillari, con tutto il quadro dell'iperemia venosa del fegato.

Anche in questo caso le albumine, le globuline, il quoziente albuminoideo e le globuline totali ripetettero le curve di variazione del numero precedente.

Il numero 9 riporta il dosaggio delle frazioni di proteine del sangue e delle vene sopra epatiche, sempre dopo introduzione di soluzione di aminoacidi attraverso la vena porta, in un cane trattato con otto centig. di fosforo sciolto in 50 gr. di olio e somministrato in 4 volte.

L'esame istologico del fegato fu anche per questo quello di una steatosi infiltrativa diffusa.

Le frazioni proteiche sino al 10° minuto dopo l'introduzione della soluzione si comportarono come le soluzioni precedenti; dopo il 10° minuto le globuline aumentarono, mantenendo le albumine, le proteine totali ed il quoziente albuminoideo la curva dei casi precedenti.

Al cane n. 10 si somministrarono, mediante sonda gastrica, cc. 200 di soluzione di aminoacidi al 10 %. Dopo 1/2 ora e di 1/2 ora in 1/2 ora si prelevarono dalla vena safena il sangue per il dosaggio delle frazioni proteiche. Fin dalla prima mezz'ora le albumine risalirono, per discendere, per un poco, dopo la prima ora e per poi risalire decisamente sino a due ore e mezza dopo l'inizio dell'esperimento. Il quoziente albuminoideo si mantenne sempre alto, mentre le globuline e le proteine totali scesero decisamente.

Al cane n. 11 si somministrò un Kg. di carne cruda e si prelevarono poi campioni di sangue dalla vena safena da due ore dopo l'inizio dell'esperimento sino a tre ore e mezza dopo. Le albumine ed il quoziente albuminoideo si mantenne alto dallo inizio della prova sino alla fine. Le globuline e le proteine totali discesero nettamente.

I casi n. 12-13 riportano i dati ottenuti dal sangue prelevato dalla vena safena di cani a cui fu somministrato grammi 200 di soluzione di aminoacidi con sonda gastrica. Furono prelevati successivamente campioni di sangue dopo un'ora e sino a due ore e mezzo dall'inizio della prima. Questi dati sono molto simili a quelli del numero 10.

Il caso infine n. 14 riporta i dati ottenuti dal sangue della vena safena di un cane trattato prima con otto centig. di fosforo sciolti in olio, e somministrati frazionatamente per 4 volte e poi con 200 cc. della soluzione di aminoacidi al 10 % somministrata per sonda gastrica.

Il fegato dimostrò steatosi diffusa infiltrativa. I campioni di sangue furono prelevati dalla v. safena.

I dati ottenuti dimostrarono un netto aumento delle globuline e delle proteine totali sin dalla prima ora e che durò sino alla fine dell'esperimento, contro una diminuzione delle albumine e del quoziente albuminoideo.

*
* *

Da quanto è stato sopra esposto appare indubbia la partecipazione del fegato nel metabolismo degli aminoacidi e nella genesi delle frazioni delle proteine sanguigne, sia allo stato fisiologico che patologico.

Mentre per il fibrinogeno Beld e Whipple, Howen, Petterson, Smeth, Lewinsson, Poster e Bitler sono oramai d'accordo nell'assegnare a queste sostanze proteiche una origine epatica, al contrario di Mathews che ritiene queste provenienti dal midollo osseo e dagli organi ematopoietici, molto discordi sono ancora le opinioni non solo sulla genesi delle altre frazioni dei proteidi, albumine e globuline, ma anche sul reciproco rapporto di queste due frazioni.

Whipple, Kerr e Hurwitz furono i primi a notare che in caso di ferita del fegato viene a costituirsi un parallelismo fra la ricostruzione delle cellule epatiche e la formazione delle albumine e delle globuline, e che mediante la legatura cava-porta con la fistola di Eck, si viene a ritardare di molto la ricostruzione delle proteine plasmatiche.

Wallich ritiene che la riparazione di queste proteine è essenzialmente in rapporto alla attività della cellula epatica, la quale agirebbe in un primo momento per la ricostruzione del fibrinogeno, poi in maniera più lenta per la ricostruzione delle siero-albumine. Il fegato riparerebbe così alle perdite dell'organismo in fibrinogeno, in qualche ora a quelle delle globuline in qualche giorno; a quelle delle siero-albumine in qualche settimana.

Fragomele operando cani di fistola linfatica cervicale, notò che la linfa epatica contiene proteidi in quantità molto maggiore che quelle di altri tessuti.

Pellegrini vide che le proteine del plasma delle rane operate di epatectomia erano diminuite notevolmente, con inversione del rapporto albumine-globuline ed aumento della seconda frazione sulla prima; pur ammettendo che la epatectomia sottragga una notevole quantità di sangue dall'animale, si assisterebbe al fenomeno che, in tali condizioni, non avviene, come nel salasso, una rapida rigenerazione dei proteidi, ma l'inversione del rapporto delle frazioni proteiche.

Fin dal 1885 Claude Bernard, esponendo le ricerche eseguite dal Lehman, che studiava le differenze esistenti fra sangue della v. porta e delle vene sopra epatiche, concludeva che un terzo delle albumine del sangue sparisce attraverso il fegato.

Codounis dosando le albumine e le globuline della vena porta e delle vene sopra epatiche notò come dopo la traversata del fegato le albumine erano diminuite, ma che tale diminuzione era particolarmente notevole per le globuline, onde il rapporto albumine-globuline appariva aumentato. Tale differenza l'A. non riscontrava nel sangue dopo entrata ed uscita dal polmone, dalla milza e dai muscoli dello scheletro.

L'interesse sempre crescente sull'importanza dei proteidi diede luogo a numerose ricerche sulle variazioni di questi componenti del sangue nelle varie malattie, e particolarmente in quelle renali, epatiche e cardiache.

Filinski per il primo nel 1922 sostenne le costanti variazioni del quoziente albumine-globuline nell'insufficienza epatica, con aumento delle prime frazioni sulle seconde, ricerche confermate da Thomert, Villart, Bernardi e Biancano, i quali ultimi incominciarono già a riconoscere l'edema delle ma-

lattie epatiche essere un segno delle modificazioni dei colloidi umorali di questi infermi.

Wallich più tardi, studiando le variazioni delle proteine sanguigne, in un gruppo di individui affetti da cirrosi epatica, avendo trovato in questi casi notevole ipoprotinemia con aumento delle frazioni delle siero albumine in favore delle globuline, fece notare l'esistenza di un parallelo fra queste forme epatiche e renali. Egli sostenne che l'iposerinemia isolata, in mancanza di qualsiasi lesione renale, potrebbe dimostrare la insufficienza delle cellule epatiche. Egli avrebbe anche notato la esistenza di un valore prognostico a secondo che il tasso delle globuline sia più o meno alto. Queste variazioni delle frazioni proteiche sanguigne sarebbero poi per l'A. causa efficiente dei disturbi del ricambio idrico degli epatici.

Blitstein studiando le modificazioni delle proteine sanguigne nel corso delle suppurazioni notò che in questi infermi vi è sempre aumento delle globuline con diminuzione delle albumine; egli mise in rapporto questo dato con la insufficienza epatica, che inevitabilmente viene a stabilirsi allorquando vi è uno stato suppurativo. La cellula epatica lesa incontrerebbe maggiore difficoltà nella rigenerazione delle albumine del plasma.

In un mio precedente lavoro, iniettando attraverso la vena porta di cane, soluzioni di cloruro di sodio notavo che nel sangue delle vene sovra epatiche vi era inversione del quoziente proteico, e ciò io mettevo in rapporto con la disfunzione che nella cellula epatica veniva a determinarsi dopo la introduzione di NaCl.

Eguale inversione del quoziente proteico notavo ancora in un gruppo di cardiopazienti scompensati, con edemi e stasi epatica e mettevo in relazione il fenomeno riscontrato con la sofferenza che la cellula di quest'organo viene a ricevere nello scompenso cardiaco.

Mea, studiando un gruppo di infermi con insufficienza epatica, ha dimostrato in tutte le forme di epatiti, sia acute che croniche l'inversione del quoziente albumine-globuline.

Dumas, Garderé, Iarricot, descrivono un caso di rapida insufficienza epatica, con gravi segni di acidosi ed anasarca, senza lesioni renali e cardiache, in cui il quoziente albumine-globuline era invertito.

Negli esperimenti da me riportati la risposta del fegato all'introduzione di una soluzione di aminoacidi totali ricavati dal muscolo dello scheletro è apparsa sempre costante. La cellula epatica, in condizioni fisiologiche, risponde ad una introduzione di amino-acidi, con un aumento di albumina, una diminuzione di globuline e con quoziente albuminoideo alto.

Il fegato a cellula lesa, risponde, ad eguale introduzione di amino-acidi; sempre con diminuzione delle albumine. e con basso quoziente albuminoideo, mantenendo non costante la curva delle globuline e delle proteine totali.

Questi dati confortati ormai dalla conferma di ricerche eseguite su epatopazienti, in cui si è potuto dimostrare che, le affezioni caratterizzate da alterazioni della struttura intima del fegato, sono sempre accompagnate da inversione del quoziente proteico, con conseguente diminuzione di albumine ed aumento delle globuline, possono portare un contributo alla conoscenza della genesi epatica delle proteine sanguigne, ipotesi prospettata già da numerosi AA.

CONCLUSIONI.

1) La introduzione nella vena porta di una soluzione di aminoacidi totali ricavati dal muscolo dello scheletro, in cani normali, apporta nell'equilibrio proteico del sangue delle vene sopra epatiche, variazioni consistenti in aumento delle albumine, aumento del quoziente albuminoideo e diminuzione delle globuline.

2) La stessa soluzione introdotta nelle medesime quantità e nelle medesime condizioni, in cani intossicati precedentemente da fosforo, apporta nell'equilibrio proteico delle vene sopra epatiche, modificazioni consistenti in diminuzione delle albumine, del quoziente albuminoideo, delle proteine totali, mentre le globuline, in alcuni casi diminuiscono, in altri hanno un leggero aumento.

3) La stessa soluzione introdotta per via gastrica in cani normali ed in cani intossicati da fosforo apporta modificazioni, nell'equilibrio proteico del sangue periferico, simili a quelle riscontrate nei cani trattati con introduzione della soluzione di amino-acidi nella vena porta.

4) Dai fatti su esposti ci è dato pensare che il fegato possegga un potere di sintesi proteica, di fronte agli aminoacidi, con variazioni che sono in rapporto con lo stato fisiopatologico della struttura intima dell'organo.

RIASSUNTO.

L'A. ha voluto studiare le modificazioni che una soluzione di aminoacidi totali, ricavata dalla digestione in vitro di muscolo dello scheletro ed iniettata nella vena porta di cani con fegato sano e con fegato intossicato da fosforo, apporta nell'equilibrio proteico del sangue delle vene sopra epatiche.

Egli ha trovato che 200 cc. di soluzione al 10 % di aminoacidi totali di muscolo dello scheletro iniettati nella vena porta di cani con fegato sano apporta nell'equilibrio proteico del sangue delle vene sovra-epatiche: aumento delle albumine e del quoziente proteico, diminuzione delle globuline e comportamento vario delle proteine totali.

La stessa soluzione iniettata nella medesima quantità e nelle medesime condizioni in cani di eguale taglia ma sottoposti preventivamente a somministrazione di fosforo per cui il fegato veniva profondamente leso, apporta nell'equilibrio proteico del sangue delle vene sovra-epatiche modificazioni consistenti in diminuzione costante delle albumine, del quoziente albuminoideo e delle proteine totali con incostante comportamento delle globuline.

La stessa soluzione, nelle stesse quantità e nelle stesse condizioni, fatta ingerire con sonda gastrica, apporta nell'equilibrio proteico del sangue del circolo periferico di cani sani e di cani con fegato leso, modificazioni uguali a quelle descritte sopra.

BIBLIOGRAFIA.

ABRAMI P. et ROBERT-WALDICH. *Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérines-globulines.* (C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 291, 293, 1929).

ASCHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. *La part des protéides et des lipides dans l'indice réfractométrique, et dans la pression osmotiques des protéides du sérum sanguin.* Le Sang, 4, 385, 1930.

ASCHARD et HAMBURGER. *Les protéines du sérum dans quelques états anémiques.* Arch. des maladies du coeur, 1901, n. pag. 115.

BLITESTEIN. *Modifications des protéines et du rapport sérine-globulines du sérum chez les suppurants.* Annales de Médecine, maggio 1933, n. 5, pag. 470.

BUFANO M. *Il comportamento dell'aminoacidemia dopo iniezione endovenosa di glicocolla nei vari stadi funzionali del fegato.* Rivista di Clinica Medica, fasc. 18, pag. 799, 1928.

ID. *L'importanza della curva aminoacidemica da me proposta nell'indagine della funzionalità epatica.* La Clinica Medica, n. 9, 1933.

BURCHI F. *Saggio di funzionalità epatica con studio dell'ammoniemia spontanea e provocata.* Folia Clinica, n. 1, 1926.

CACCURI S. *Aminoacidemia e lavoro muscolare.* Arch. Scien. Biol., vol. XVII, pag. 213, 1932.

CACCURI S. e CHIARIELLO. *Sur un nouveau procedé d'exploration fonctionelle du foie ecc.* Arch. des malad. de l'appar. dig. et des malad. de la nut., tom. XXIV, n. 8, pag. 840, ottobre 1934.

CAHN et A. BONOT. *Demonstration de l'existence de protide de réserve dans le foie des mammifères.* Cpt. Rend. Hebdom. des seances de l'Accad. des Sciences, vol. 185, n. 22, pag. 1212, 1917.

CIONINI A. *Le alterazioni del quadro proteico del siero quali indici delle condizioni funzionali del fegato nelle affezioni epatiche.* Arch Soc. Med., vol. LVII, n. 6, 1933, pag. 341-388.

ID. *Le alterazioni del quadro proteico del siero quali indici delle condizioni funzionali del fegato nelle affezioni epatiche.* Minerva Medica, n. 19, 1933, pag. 697-714.

ID. *Ricerche sul significato clinico delle alterazioni del contenuto proteico del siero nelle affezioni epatiche.* Minerva Medica, n. 33, 1932, pag. 201-204.

COLOMBO F. *Sulla possibilità di saggiare la funzionalità epatica con la somministrazione di cistina.* Diag. e Tecn. di Lab., n. 11, 1932, pag. 925-931.

CORBINI D. *Il comportamento del quoziente siero-proteine-globuline labili nel siero di sangue in condizioni normali e patologiche.* Haematologica, vol. IX, p. II, pag. 185-192, 1928.

CODOUNIS. *La Protidémie.* Masson, 1934.

CRISTOL, PUECH, TREVAS. *L'amino-acidemie à l'état normal et à l'état pathologique.* Soc. des Scienc. Med. et Biol., giugno 1926.

DELAUNAY. *L'augmentation de l'activité autoprotéolytique aminoacitogène du foie pendant le jeûne, ses rapportes avec l'origine endogène des amino-acides du sang.* C. R. hebd. de Biol., LXXXVII, 1922, n. 34, 18 nov., pag. 1091.

DUMAS, GARDERE JARRICOT. *Un nouveau cas d'oedème d'origine hépatique.* Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon, 22 maggio 1933.

DUMAS, JOSSERAND. *Anasarque dans un cas de dégénérescence graisseuse du foie.* Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 9 maggio 1933.

FALKENHAUSEN. *Ueber den Aminosäurenghalt des Blutes und seine Bedeutung für die Buerteilung der Leberfunktion.* Arch. f. exp. Path. Pharm. Bd. 103, H. 5-6, pag. 322-328, 1924.

FILINSKI W. *L'augmentation du taux de la globuline dans le sérum du sang comme résultat de l'insuffisance hépatique.* Clin. Med. Univ. Varsovie, 1922; Press. Med., vol. XXX, n. 22, pag. 236-237, 1922.

FILINSKI. *L'augmentation de la globuline dans le sérum du sang comme resultat de l'insuffisance hépatique.* Presse Méd., 18, III, 1922.

FILINSKI W. *Ueber den Einfluss der Leber auf das Globulin-Albumin Mischungsvrhalnis in Serum.* Wien. Klin. Wochen., vol. 38, n. 41, pag. 1110-1111, 1925.

FRAGOMELE. *Modificazioni fisico-chimiche del sangue dopo l'apertura del dotto toracico.* Il Morgagni, 1929.

GARGNIER M., RUDAUK P. *Les bases expérimentales de l'insuffisance hépatique.* An. de Méd. Tom. XXVII, 1930, pag. 248.

GARGNIER M. *Les limites actuelles de l'insufficiance hépatique.* An. de Méd., 1929, 4 agosto, pag. 977.

GHERARDINI e D'IGNAZIO. *Funzionalità epatica ed amino-aciduria provocata.* Diagnost. et tecnic. Lab., n. 9, 1932, pag. 733-750.

GERBI C. *La pressione colloidosmotica del siero.* Arch. per lo studio della fis. e clin. del *ricambio.* An. I, fasc. IV, 1933, pag. 563.

GOVAERTS P. *Patogenesi degli edemi nefritici e cause della loro variazione di intensità.* El Siglo medico Madrid, n. 5957, 12-10-1929 riportato da Minerva Medica, 1929, p. 993.

ID. *Recherches récents sur la pathogénie des oedèmes.* An. et Bul. de la Soc. Roy. des Sciences Méd. et Natur. de Bruxelles, vol. 6-7, pag. 134-151, 1925.

ID. *Rôle des propriétes physico-cliniques des protéines dans la pathogénie des oedèmes.* XIX Congrès Français de Méd.

GROSS W. *Uber Eiweisspeicherung in der Leber.* Zentral. f. alg. Path. u. Phi., 37, 196, 199, 1926.

KOMATSSU MICHISUKE. *On the question of the origin of plasma proteins.* Journ. of. Bioc., vol. VII, pag. 447-456, 1928.

LANDAU N. und L. VON PAP. *Ueber den Einfluss der Leber auf den Wasserhausshalt.* Klin. Woch., VII, n. 30, pag. 1399-1401, 1923.

LOEPER, DECOURT, OLIVIER. *Hémolyse et ammino-acides.* Soc. de Biol., 30 gennaio 1926.

MALQUORI E. *Alcuni aspetti recenti della chimico-fisica de biocolloidi.* Arch. Scienc. Biol., vol. XXVII, 1932, fasc. 87.

MANN. *Processus physiologiques modifiés après l'ablation totale du foie.* The Journal of the Am. Med. Ass., 7 novembre 1925, vol. 85, n. 19.

MEA L. *Il rapporto albumine-globuline nel siero di sangue come indice dello stato funz. del fegato.* Il Morgagni, n. 51, 1932.

MILELLA A. *Il rapporto albumine-globuline nella patogenesi dell'edema cardiaco.* Boll. Acc. Pugl. di Scienze, a. VII, fasc. 5-6, 1932.

ID. *Equilibrio proteico del sangue e cloruro di sodio.* Ibid., a. VIII, fasc. I, 1933.

ID. *Ph., riserva alcalina ed equilibrio proteico nel sangue.* Ibid., a. VIII, fasc. III, 1933.

ID. *L'equilibrio proteico negli sportivi.* Ibid., a. IX, fasc. 1-2, 1933.

ID. *Equilibrio proteico del sangue dopo sforzo del cuore nel cardiaci compensati.* Boll. Acc. Pugl. Scienze, a. XIII, fasc. 4-5-6, 1933.

MOLINERY R. *La nouvelle pathologie fonctionelle du foie dans les travaux de Roger Glenard.* Med. Inter., XXXIII, 1924, n. 5, pag. 770.

NOEL R. *Sur le rôle de la cellule hépatique dans l'élaboration et la mise en reserve des albuminoïdes.* Presse Méd., 1923, pag. 158.

OLIVA e QUAGLIA. *Ricerche sul contenuto di aminoacidi del sangue in condizioni normali e patologiche.* Giorn. R. Acc. Med. Torino, n. 3, pag. 168-169, n. 4, pag. 332-338, 1931.

PELLEGRINI G. *Modificazioni delle proteine del siero dopo epatectomia.* Soc. Med. Ch. di Pavia, 1930, n. 5.

ID. *Su alcune modificazioni del plasma nelle cirrosi epatiche.* Boll. Soc. It. Biol. Sper., fasc. IV, pag. 417, 1928.

ID. *Studio clinico di alcune modificazioni del sangue e della diuresi dopo introduzione di acqua nell'organismo.* Arch. Pat. Clin. Med., 1930, pag. 375.

ID. *Studio della patogenesi dell'ascite nella cirrosi epatica.* Ibid., 1929, pag. 505.

PELLEGRINI e PELLI. *Studio di alcuni fenomeni umorali e dinamici del sangue nello scompenso cardiaco.* Boll. Soc. Med. It. Pavia, 1931, vol. V.

PERRONCITO. *Sull'estirpazione del fegato.* Rif. Medica, 1920, pag. 830.

PRZYLECHI J. S. *La dégradation des protéines chez les grenouilles après extirpation du foie.* Arch. Int. de Phys., vol. XXIV, 1924, pag. 26.

PUECH. *L'albuminose sanguigne des cardiaques et des brightiquies oedémateux.* Soc. Scienc. Méd. et Biol., Montepellier, 8-3, 1924.

REINER. *Zur Kenntnis des Serumglobulins.* Bioch. Zeitsch., Bd. 191, H 1-3, S. 158-174, 1927.

ROGER. *Physiologie normale et pathologique du foie.*

RUSZNYAK, BARAT und KURTHY. *Untersuchungen ueber die klinische Bedeutung der Blusplasmas.* Zeitsch. f. Klin. Med., Bd. 98, H. 5-6, S. 337, 346, 1924.

SCHIASSI F. *Il refrattometro ad uso clinico.* Arch. Pat. e Clin. Med., 1922, pag. 59.

SMITH, BELD, WHIPPLE. *Rapid blood plasma protein depletion and the curve of regeneration.* Americ. Journ. of physiol., vol. 52, n. 1, pag. 71, 1920.

SIGNORELLI. *Patogenesi dell'ascite nella cirrosi.* Gazz. Intern. di med. e chir., n. 17, pag. 561, 1931.

TONIETTI. *Sull'azoto amminico del sangue.* Policl., n. 37, 1928.

VILLARET, BESANÇON, FAUVERT. *Le rôle mécanique du foie dans le transit et la repartition de l'eau dans l'organisme.* Presse Méd., n. 8, pag. 1605, 1933.

VIOLLE. *Les facteurs généraux d'hydratation de l'organisme et le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau.* Presse Méd., n. 32, pag. 539, 1930.

WALLICH R. *Contribution à l'étude des rétentions aqueusés de l'organisme.* Jouve, éd., Paris, 1930.

USSEGLIO e OLIARO. *L'azoto amminico libero del sangue nelle varie epatopatie e sua importanza diagnostica di fronte alle altre prove e funzionalità epatica.* Minerva Med., n. 50, pag. 825-33, 1932.

IV.

OSPEDALI RIUNITI DI ROMA - OSPEDALE DI S. SPIRITO IN SASSIA
SALA BACCI - Primario: Prof. A. NAZARI.

Sul reperto delle cosidette "zolle di Gumprecht" nella leucemia linfatica.

Dott. A. FABRIS. aiuto.

Si dà il nome di ombre o zolle di Gumprecht specialmente da autori tedeschi (Naegeli ed altri) a quegli elementi sanguigni che si rinvengono, talora straordinariamente abbondanti, all'esame del sangue periferico in alcune emopatie e anche in malattie da infezione, e che vanno considerati come prodotti di degenerazione delle cellule bianche del sangue.

Gumprecht (1896) è stato infatti l'autore che per primo ha preso in considerazione questi elementi, facendone uno studio molto accurato. Sono anche conosciuti col nome di nuclei liberi o di residui nucleari o di « plaques réticulées ». La terminologia di nuclei liberi, adoperata specialmente da autori italiani (Fontana), potrebbe però far credere che l'assenza o la non colorabilità del protoplasma sia il carattere distintivo di questi elementi, quando invece sono le alterazioni nucleari (cariolisi) quelle che danno ragione del particolare aspetto di queste forme. Tale aspetto è vario a seconda del grado più o meno avanzato di degenerazione. Il primo stadio è rappresentato, secondo Gumprecht, da una minore colorabilità del nucleo, il quale conserva per altro la sua normale configurazione. In secondo tempo all'ipocromatosi si associa l'alterazione morfologica, dimostrata dal fatto che in alcuni punti la membrana nucleare cede e la sostanza nucleare come è rigonfiata, sporge qua e là oltre il normale contorno del nucleo che assume pertanto un aspetto bernoccoluto. In uno stadio più avanzato la cellula perde completamente la sua struttura: scompare ogni traccia di protoplasma e il nucleo notevolmente ingrandito e rigonfio, a margini irregolari, si presenta come una massa informe, povera di cromatina, più o meno vacuolizzata fino ad assumere nei gradi estremi l'aspetto di un' « ombra » appena riconoscibile per la debole colorazione.

Riguardo alla natura di questi elementi, non c'è dubbio che si tratti di cellule in disfacimento, però non appare giustificato considerarle, come fanno alcuni autori (Askanazy, Pappenheim) semplicemente come un prodotto artificiale, da attribuire cioè a imperfezioni di tecnica nel prelevamento e nella colorazione del sangue. Se così fosse non ci sapremmo spiegare come questi elementi ordinariamente scarsissimi o assenti nel sangue di individui normali, e per lo più in basse percentuali nella grande maggioranza dei casi di leucemie e di gravi anemie, raggiungano talora delle percentuali veramente

enormi con scarse oscillazioni numeriche nello stesso caso e nei diversi prelevamenti e pur adoperando negli esami ematologici la tecnica più rigorosa.

La particolare fragilità di elementi immaturi quale si rinviene specie nella leucemia linfatica e di cui parlano alcuni (Morawitz), non ha nulla in comune col reperto di elementi in istolisi. Il carattere distintivo di questi ultimi, che manca assolutamente nelle cellule schiacciate o deformate dallo striscio, non è tanto l'alterazione morfologica quanto la scarsezza e la minore colorabilità della cromatina (ipocromatosi), carattere su cui giustamente aveva insistito Gumprecht e che sta a rivelare l'alterazione degenerativa della cellula. A questo proposito è interessante ricordare l'osservazione di Lion che ha visto aumentare notevolmente tali cellule, che egli chiama *plaques réticulées*, nella leucemia linfatica in rapporto con la radioterapia, di cui è ben nota l'azione leucotossica.

Circa l'origine si ammette che gli elementi in istolisi possano derivare da tutte le cellule bianche del sangue, non esclusi i monociti e gli endoteli vasali (Patella, Fontana). Tuttavia è specialmente nella leucemia linfatica e nella forma acuta più che nella cronica che le cosidette zolle di Gumprecht possono raggiungere i valori numerici più alti e superare quello degli altri elementi bianchi del sangue (Fontana).

Si tratta in tal caso solo di elementi estremamente labili che si alterano immediatamente appena fuorusciti dai vasi, come pensano alcuni, oppure sono cellule già degenerate e che circolano come tali nel sangue perchè hanno superato il limite della loro vita normale o perchè fin dalla nascita, negli stessi tessuti dove si producono, vanno incontro a processi regressivi che ne modificano la normale vitalità e resistenza?

A me sembra che in questi termini debba essere posta la questione dell'origine e del significato di questi elementi quando si voglia escludere, come si dovrebbe, che essi rappresentino un semplice prodotto artificiale.

Occasione allo studio di essi mi è stata offerta dall'osservazione di un caso di leucemia linfatica che è stato seguito da autopsia e da accurato esame istologico.

Si trattava di un contadino di 71 anni che fu ricoverato in ospedale l'11 novembre 1933, in condizioni già gravi.

Nei precedenti familiari nulla d'importante. Modico bevitore in passato. Nell'infanzia febbre tifoide, a 20 anni blenorragia, a 30 infezione malarica durata qualche mese e non più recidivata.

Da due mesi circa indebolimento progressivo, inappetenza, cefalea, a volte ronzio; non vertigini. Non febbre. Alvo regolare. Minzione frequente con tenesmo.

Da circa un anno però il paziente avrebbe notato la comparsa di tumefazioni multiple, indolenti, ai lati del collo e agl'inguini.

All'esame clinico egli presentava: condizioni generali depresse. Sensorio vigile. Decubito indifferente. Stato di nutrizione e sanguificazione molto scadente. Pallore accentuato della cute e delle mucose visibili. Lingua arida, detersa, in parte disepitelizzata. Faringe arrossato, edematoso, con grosse tonsille tempestate di piccole emorragie. Cute arida, atrofica, con chiazze ipercromiche da pediculosi e segni diffusi di grattamento. Edemi malleolari e pretibiali discreti. Pannicolo adiposo sottocutaneo pressochè assente.

Nelle regioni sottomascellari, latero-cervicali, alle ascelle, agl'inguini numerose ghiandole di grandezza variabile da un fagiolo a un uovo di pollo, di consistenza elastica, lisce, spostabili, indolenti.

Muscolatura ipotonica e ipotrofica. Scheletro regolare.

Nulla di notevole a carico dell'apparato respiratorio e cardio-vascolare, se si eccettuano lievi note di enfisema e di arteriosclerosi.

Addome alquanto sporgente all'ipogastrio, dove pare di palpare la vescica, altrove depresso, poco trattabile, modicamente e diffusamente dolente.

Fegato palpabile distintamente oltre due dita sotto l'arco di consistenza appena aumentata, liscio, indolente; in alto alla sesta costa.

Milza a quattro dita trasverse dall'arco, piuttosto dura dolente; in alto al 7° spazio sull'ascellare media.

Negativo l'esame del sistema nervoso.

Nelle urine: tracce di albumina, zucchero assente. Nel sedimento: qualche leucocito, scarsi epiteli, filamenti di muco, urati amorfi in abbondanza.

Esame ematologico: globuli rossi 2.250.000; emoglobina 35; valore globulare 0,79.

Il numero dei globuli bianchi ha oscillato in numerosi esami fra 250.000 e 280.000 per mmc. Bisogna aggiungere però che queste cifre sono verosimilmente inferiori alla realtà perchè nel conteggio si è tenuto conto solamente degli elementi che apparivano morfologicamente integri, venendo così ad escludere con molta probabilità gran parte delle cellule in disfacimento.

All'esame dello striscio colorato nulla di notevole a carico dei globuli rossi, salvo lieve aniso- e poichilocitosi e il reperto di rarissimi normoblasti.

A carico dei globuli bianchi gli elementi morfologicamente integri erano rappresentati in grande prevalenza da piccoli linfociti. In scarso numero si riscontravano anche degli elementi che per la maggior grandezza e per la struttura nucleare un poco più delicata, ma senza nucleoli, erano riferiti ai grandi linfociti. La formula leucocitaria, riferita alle sole cellule integre, ha dato come valori percentuali: polinucleati neutrofili 4 %; eosinofili 0; basofili 0; linfociti piccoli 87 %; linfociti grandi 9 %; monociti 0.

Ma il reperto più interessante e che ha richiamato specialmente la nostra attenzione, era rappresentato da una quantità enorme di elementi in istolisi, in diverse fasi di degenerazione, da quella iniziale con semplice ipocromatosi e irregolarità del contorno nucleare fino ai gradi estremi di dissolvimento della cellula, in cui questa appariva come una tenue ombra appena colorata. Il reperto si è mantenuto costante in numerosissimi esami ematologici, con una percentuale altissima degli elementi in degenerazione, oscillando essi nei vari esami fra il 60 e il 75 % dei globuli bianchi. Questo rilievo insieme con l'osservazione fatta in ogni esame della presenza nello stesso striscio di elementi in istolisi accanto ad elementi perfettamente integri, la cui morfologia e colorazione dimostravano una tecnica ematologica ineccepibile, ci hanno fatto escludere che si trattasse di alterazioni artificiali.

Il malato, in condizioni generali già gravi, è venuto a morte dopo circa una settimana dall'ingresso, in seguito ad abbondante melena.

All'autopsia praticata il 19 novembre 1934 è stato trovato: modica anemia. Media aterosclerosi degenerativa aortica. Cuore del peso di gr. 380 con ispessimento dell'epicardio lungo i vasi coronari. Enfisema, congestione ed edema polmonare. Iperplasia delle ghiandole peribronchiali, delle tonsille e dell'apparato linfatico intestinale in totalità. Ulcera duodenale con emorragia recente terminale (melena). Fegato del peso di gr. 2200 con infiltrazione linfemica a piccoli focolai diffusa e a nodi maggiori verso l'ilo e verso la faccia concava del lobo sinistro. Infiltrazione linfemica della cistifellea.

Pancreas normale atrofico. Milza (gr. 980) molle, rossa, con follicoli non visibili. Infiltrazione linfoide della vescica. Reni pallidi di aspetto quasi lardaceo. Ipertrofia del lobo sinistro della tiroide. Linfoadenosi linfemica di tutte le stazioni ghiandolari. Nodulo linfoide orbitario esterno a destra. Midollo osseo diafisario dell'omero giallo nella metà prossimale, rosso gelatiniforme nella metà distale.

Esame istopatologico. — L'esame istopatologico dei vari organi, eseguito coi metodi ordinari, ha dato il seguente risultato:

Ghiandole linfatiche: La struttura normale è completamente sostituita da tessuto linfoadenico uniforme, costituito da scarsissimo e tenue reticolo connettivale e da elementi linfoidi del tipo dei linfociti grandi, di dimensioni uniformi, con scomparsa dei seni linfatici e con capsula connettivale sottile con discreta infiltrazione linfocitaria. Tale reperto risulta identico in tutte le ghiandole linfatiche delle varie stazioni esaminate.

Milza: Alle sezioni della milza si nota una completa trasformazione linfoide della struttura dell'organo, uguale in tutte le parti, con scomparsa completa dei follicoli, dei quali non sono più visibili che le arterie centrali. La capsula connettivale leggermente ispessita presenta anch'essa una modica infiltrazione di elementi linfoidi come le scarse trabecole connettivali residue nello spessore dell'organo, notevolmente atrofiche. In qualche punto si notano piccole zone d'infiltrazione emorragica.

Midollo osseo: Nelle sezioni del midollo diafisario delle ossa lunghe si rileva la metaplasia del midollo giallo in tessuto linfoide a piccoli focolai e con carattere infiltrativo tra le cellule grassose, focolai costituiti unicamente da elementi del tipo dei linfociti grandi.

Fegato: Nelle sezioni del fegato la struttura dell'organo appare in massima parte sostituita da tessuto linfoide con la solita struttura. In alcuni punti questo tessuto sostituisce completamente il tessuto epatico; in altri punti nello spessore di esso persistono residui di parenchima epatico rappresentato da esili travate di cellule epatiche, ramificate a guisa di reticolo con grave atrofia e notevole pigmentazione delle cellule stesse. Nell'esame delle varie porzioni si ha l'impressione che la neoformazione linfoide abbia avuto inizio negli spazi periportali. Le sezioni dei capillari sanguigni appaiono ripiene di sangue linfemico. Nello spessore del tessuto linfoide, laddove esso ha sostituito completamente il tessuto epatico, si riconoscono le sezioni dei vasi e le sezioni dei canalicoli biliari intraepatici col loro epitelio ben conservato, i quali appaiono come immersi nella massa del tessuto linfoide neoformato.

Anche nelle sezioni del pancreas, in cui appaiono distinti gli isolotti di Langherans, costituiti da elementi più piccoli del normale, si nota una notevole infiltrazione diffusa di tessuto linfoide tra i lobuli ghiandolari.

Nelle sezioni delle varie parti dell'intestino il tessuto linfoide neoformato ha sostituito completamente la struttura normale dei follicoli linfatici e delle placche di Peyer. Queste ultime appaiono notevolmente ispessite e la neoformazione linfoide non è limitata ad essa ma ha completamente sostituito tutte le strutture della parete intestinale dalla mucosa fino alla sierosa. In altre sezioni appaiono conservati soltanto gli strati più superficiali della mucosa e la tonaca muscolare più o meno infiltrata dalla neoformazione.

Cuore: Nelle sezioni del cuore si nota che il notevole ispessimento dell'epicardio (da 3 a 5 mm.) notato già macroscopicamente lungo i rami dell'arteria coronaria, è determinato dalla infiltrazione del grasso sottoepicardico da parte del tessuto linfoide, il quale circonda le sezioni dei vasi e dei rami nervosi, approfondendosi per breve tratto nel miocardio sottostante lungo i setti connettivali che accompagnano i vasi sanguigni.

Reni: Anche nelle sezioni dei reni si è rilevato un'estesa infiltrazione di tessuto linfoide sia nella sostanza corticale con diffusione a strie lungo il connettivo perivasale verso l'apice della sostanza piramidale e particolarmente abbondante nel tessuto adiposo peripelvico e perivasale all'ilo dell'organo.

Nelle sezioni della vescica urinaria, enormemente ispessita, si nota come tale ispessimento sia dovuto alla neoformazione di tessuto linfoide infiltrante diffusamente la parete muscolare dell'organo, essendo risparmiata la mucosa. La stessa infiltrazione si diffonde alla prostata, nella quale i follicoli ghiandolari appaiono normali, alcuni contenenti corpi amilacei con una ricchissima infiltrazione di tessuto linfoide perifollicolare e interstiziale fra il tessuto connettivo e muscolare della prostata stessa. Nelle sezioni dei testicoli nulla di anormale.

Nelle sezioni del cervello si è notato soltanto una discreta infiltrazione linfocitaria dell'aracnoide e lungo i vasi piali.

Nelle sezioni della ghiandola lacrimale di destra, che appare ingrandita, si nota che i lobuli glandolari di alcune parti conservano la loro forma caratteristica e presentano solo un discreto aumento di volume, dovuto all'infiltrazione di tessuto linfoide fra gli acini ghiandolari che ne appaiono come circondati. In altre parti l'aumento di volume dei lobuli glandolari è molto più notevole e in questi il tessuto linfoide ha sostituito completamente il tessuto epiteliale glandolare e dell'organo non è rimasto riconoscibile altro che il reticolo vasale.

Nelle sezioni della tiroide, modicamente aumentata di volume, si nota la struttura di uno struma semplice con cisti di varia grandezza e con abbondante colloide. In al-

cune parti periferiche limitate si trova invece tessuto ghiandolare tiroideo senza follicoli e senza colloide.

All'esame delle sezioni istologiche dei vari organi con l'obiettivo ad immersione si nota che il tessuto linfoide appare costituito da elementi cellulari del tipo dei linfociti grandi, di dimensioni uniformi, di forma rotondeggiante o leggermente ovoide, i nuclei dei quali presentano un reticolo non molto denso con granuli di cromatina sparsi e senza nucleoli. Alcuni di essi appaiono picnotici, altri molto più pallidi della massima parte degli elementi. Non si notano però alterazioni nucleari grossolane ravvicinabili a quelle degli elementi circolanti.

All'esame istologico risulta quindi confermata la diagnosi già posta in vita in base all'esame ematologico, di leucemia linfatica cronica.

Un primo rilievo da fare sul caso di nostra osservazione è che al contrario di quanto affermano gli autori, Gumprecht compreso, essere cioè la leucemia linfatica acuta, a linfoblasti, quella in cui il reperto di elementi in istolisi può essere particolarmente frequente ed abbondante, nel caso nostro si trattava invece di una tipica leucemia linfatica cronica. Questo fatto ha la sua importanza perchè starebbe a dimostrare che la presenza di elementi in istolisi non è necessariamente legata alla immaturità degli elementi; ma sopratutto viene ad essere infirmato il concetto, sostenuto da qualche autore, che detti elementi rappresentino un semplice prodotto artificiale, dovuto alla particolare fragilità di alcune cellule immature.

L'accurato esame istologico, cui è stato sottoposto il caso in questione ha avuto precisamente lo scopo di ricercare se fossero dimostrabili nei tessuti stessi, alterazioni di tipo degenerativo a carico delle cellule linfatiche. Ora in realtà abbiamo di fatto trovato, come è detto più sopra, nelle sezioni dei vari organi, accanto ad elementi normalmente costituiti, anche di quelli con evidenti alterazioni nucleari (picnosi) e sopratutto cellule con nucleo intensamente pallido e povero di cromatina. Orbene pur rappresentando, almeno secondo Gumprecht, la scarsa colorazione del nucleo la manifestazione iniziale della lesione degenerativa della cellula, tuttavia non ci sentiremmo autorizzati a considerare senz'altro questo reperto come la documentazione istologica sicura del fatto in discussione.

Altra caratteristica del nostro caso, come ha dimostrato l'indagine anatomica, si è l'intensità e l'estensione dell'infiltrazione linfemica che ha interessato largamente anche organi, come la vescica, che non sono abitualmente colpiti da lesioni leucemiche. Al reperto anatomico fanno riscontro i dati dell'esame ematologico che ha rivelato un quantitativo di globuli bianchi nell'unità di volume certamente cospicuo e vicino ai limiti massimi riscontrati nella leucemia linfatica, tanto più che la cifra con ogni probabilità sarebbe stata di molto superiore a quella segnata se nel conteggio si fosse tenuto conto, come non è stato fatto, anche degli elementi che non apparivano morfologicamente integri. Ora c'è da domandarsi se il carattere estensivo della lesione leucemica possa avere un qualche rapporto con la straordinaria abbondanza di elementi in istolisi nel sangue circolante, nel senso che in seno a tessuti largamente infiltrati è facile ammettere l'intervento di disturbi di nutrizione a carico delle cellule neoformate e conseguenti lesioni degenerative di esse.

Si potrebbe anche pensare che nel sangue stesso gli elementi cellulari, inizialmente vitali, vadano incontro a processi degenerativi per eventuali azioni tossiche o in rapporto a un'alterata crasi sanguigna; e ciò in analogia

con quanto accade in molte malattie da infezione, in cui il reperto di cellule sanguigne in istolisi è frequente e talora abbondante.

Infine, come ultima ipotesi, si potrebbe ammettere che si tratti di cellule invecchiate, che restano in circolo più a lungo che non in condizioni normali per una insufficienza relativa dei meccanismi emodistruttori, dipendente dall'enorme sovraccarico funzionale.

In conclusione risulta da quanto è stato detto che l'origine degli elementi in istolisi non è facile ad essere stabilita. Quello che si può affermare con certezza è che essi non rappresentano dei prodotti artificiali ma delle cellule in degenerazione che circolano verosimilmente come tali nel sangue. Circa la loro origine l'ipotesi più accettabile, anche perchè riposa su qualche dato anatomico, è che si tratti di cellule che negli stessi tessuti dove si producono vanno incontro ad alterazioni regressive. Tutto ciò farebbe pensare che nelle leucemie in genere e in quella linfatica in ispecie, ivi compresa la forma cronica, gran parte delle cellule neoformate abbiano un ciclo di vita più breve delle cellule sanguigne normali e che quindi i processi emocateretici delle cellule bianche con le alterazioni del ricambio ad essi connesse, specie per ciò che riguarda l'eliminazione dell'acido urico, siano con ogni probabilità proporzionalmente molto più intensi di quanto corrisponderebbe al semplice aumento numerico degli elementi.

RIASSUNTO.

L'A. in base allo studio ematologico ed anatomo-patologico di un caso di leucemia linfatica cronica, caratterizzato dalla presenza di una enorme quantità di cellule in istolisi (zolle di Gumprecht) nel sangue periferico, discute sulla natura e sull'origine di questi elementi, negando ad essi il significato di semplici prodotti artificiali.

BIBLIOGRAFIA.

ASKANAZY. Deutch. Arch. f. Klin. Med., vol. 58, 1900.
FONTANA. Min. Med., n. 5, 1925.
GUMPRECHT. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., vol. 57, 1896.
LION. Archives des maladies du coeur, n. 10, 1923.
MORAWITZ. *Malattie del sangue.* Dal trattato di Medicina Interna di Mohr e Staehelin, 1929.
NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Julius Spinger, Berlin, 1931.
PATELLA. Haematologica, vol. IV, fasc. I, 1923.
VILLA. Haematologica, vol. V, fasc. I, 1924.

V.

OSPEDALE DEL LITTORIO IN ROMA - PADIGLIONE A. BASSI

Sulle epatiti croniche e subacute dell'infanzia con particolare riguardo alle forme infettive.

Dott. prof. LUDOVICO PATERNI, primario medico.

Dalle statistiche autoptiche la percentuale delle cirrosi epatiche nei soggetti di tutte le età risulta intorno alle cifre: 4,73 % (Lauritz, Melchior) 5,08 % (Mallory, Parkier, e Nye) 5,50 % (Ophuls).

Dai dati recenti di Lauritz Melchior la percentuale di cirrosi nei giovani fino a 25 anni su 14.010 autopsie di tutte le età risulta del 0,064 % e su 2436 autopsie di soggetti fino a 25 anni del 0,37 %; secondo la vecchia statistica clinica di Neureutter la frequenza di tale malattia nell'infanzia sarebbe di 1 su 1000 bambini malati.

Circa la frequenza relativa nei vari periodi dell'età giovanile dei 9 casi raccolti da Lauritz Melchior, 3 erano da 1 a 3 anni, 3 da 12 a 14, 3 da 16 a 22; e dei 320 riuniti da Seitz (1924) 31 in lattanti, 72 fino all'età scolastica, 217 dell'età scolastica. Le United States Mortality Statistics (1929) si esprimono con le seguenti cifre: al di sotto di un anno 14, 1 anno 3, 2 anni 6, 3 anni 4, 5 anni 4, dai 5 a 9 anni 14, dai 10 ai 14, 19, dai 15 ai 19, 29.

Si potrebbe tracciare dunque una curva che da una quota relativamente elevata, corrispondente al primo anno di vita, si abbassa subito dopo, mantenendo i livelli più bassi fino all'epoca scolastica, risale quindi con graduale incremento fino all'adolescenza e oltre.

Quanti e quali fra i casi descritti o menzionati nella letteratura meritino veramente il nome di cirrosi o non piuttosto di epatiti croniche, di atrofie subacute, ecc., non è precisabile.

Dal punto di vista etiologico si parla di possibili coefficienti costituzionali, ed a sostegno di ciò si citano osservazioni in più bambini di una stessa famiglia di cirrosi o di cirrosi e altre malattie del fegato. Palmer Howard (1887) descrisse cirrosi febbrile in un fratello ed una sorella di 9 e 10 anni, Ely (1914) cirrosi a decorso febbrile con ittero in due gemelli di 4 anni, Wunderlich cirrosi in due sorelle di 11 e 12 anni, Geinitz (1903) cirrosi in due fratelli. Bischoff e Brühl (1907) descrissero in 3 sorelle da 11 a 13 anni, ittero cronico remittente, una di queste morì per cirrosi; Szantos (1927) osservò in una stessa famiglia 3 figli da 6 a 17 anni con cirrosi splenomegalica ed un quarto con calcolosi biliare; Schuschyk (1925) a proposito di un caso sezionato da Rössle di cirrosi ipertrofica tipo Hanot in una bambina di 2

anni, riferisce che due sorelle di questa morirono a 2 anni per ittero sopraggiunto dopo la nascita. Anche nelle cirrosi descritte a Calcutta, con estesa mortalità infantile, si ha il tipo familiare con prevalenza fra gli Indi rispetto ai Maomettani.

Come esempio di vulnerabilità costituzionale epatica eredo-familiare, Paschkis ha descritto l'osservazione di una donna di 44 anni che ebbe 12 gravidanze, ognuna delle quali accompagnata da ittero senza tumore di milza e con resistenza globulare normale; 5 bambini morirono poco dopo la nascita per ittero grave, il sesto bambino dopo un lungo periodo di ittero febbrile morì a sei settimane di vita, altri 5 bambini ebbero l'ittero semplice dei neonati.

Nei bambini affetti da cirrosi sono state anche messe in evidenza anomalie costituzionali generali, segni d'infantilismo, stato timico-linfatico, turbe endocrine varie, ecc.

Nonostante tutto ciò, molti autori, fra i quali autorevolissimo il Rössle, non sono proclivi ad ammettere influenze costituzionali, e spiegano le osservazioni sopra riportate esclusivamente con etiologie familiari infettive, prevalentemente luetiche, o tossiche (abitudini alcooliche estese ai bambini). Senza nulla diminuire al valore di questi fattori, specie quando risultino debitamente dimostrati, sembrerebbe una tale opinione piuttosto azzardata oggi, che il concetto di malattia epato-lienale, applicato a talune forme di cirrosi epatica, esprime un legame di affinità tra questa malattia ed altre del sangue o del sistema reticolo-endoteliale, nelle quali coefficienti costituzionali sono concordemente riconosciuti, tanto più che, nelle stesse osservazioni suaccennate, i detti fattori tossi-infettivi risultano dimostrati soltanto in alcune.

L'alcoolismo, che nelle cirrosi degli adulti figura dall'84 al 50 % dei casi (Thiesen, Simmonds, Chwosteck, Price, ecc.) ha un'influenza minore, ma pur sempre assai notevole, nelle cirrosi dei bambini, per quanto anche in questi i dati statistici siano variabili: sui 23 casi raccolti da Sutton nella letteratura americana vi era alcoolismo in 10, nei 9 casi di Lauritz Melchior in nessuno.

Parte molto importante nelle epatiti croniche infantili spetta alle infezioni (Howard, Abt, Elly, Mya, Seitz, Moon, Sutton, ecc.): secondo Seitz sarebbero in gioco nel 38 % dei casi e secondo Edwards nel 25 %.

La sifilide, a giudicare dalle osservazioni originali descritte come vere e proprie cirrosi, sembra meno frequente di quanto si creda: nei 9 casi di Lauritz Melchior, esisteva lue ereditaria solo in uno morto a 16 anni, e tra i casi familiari sopramenzionati, solo in quelli di Geinitz e Hasenchever.

La tubercolosi, a prescindere dalle forme cosidette pseudo-cirrotiche a punto di partenza dalle sierose, sarebbe fattore etiologico fondamentale secondo Libermeister, e tanto più frequente quanto più giovani sono i soggetti: Lewerenz su 113 casi di cirrosi infantile, la rinvenne in 30 con localizzazione in organi vari; Lauritz, Melchior, su 9 casi la trovò in uno all'autopsia e Tölten su 15 casi la trovò in 4.

Circa i rapporti fra tubercolosi e cirrosi esiste sempre la vecchia questione se sia quella una causa o una complicanza; è da ritenere tuttavia per certo che, al pari delle cirrosi tubercolari degli adulti, esistono cirrosi tuber-

colari dei bambini probabilmente per offesa tossica del parenchima epatico: Spolverini per primo descrisse un'osservazione del genere (1907).

In casi del tutto sporadici si cita anche l'influenza della leismaniosi, della malaria, ecc.

Per le infezioni non specifiche esistono in letteratura casi di cirrosi consecutivi a difterite (Popper), sepsi meningococcica (Mya), suppurazioni cutanee (Spolverini). A proposito di queste ultime, Rössle parla di un caso descritto da Münsterer (1908) di una bambina di 7 anni, nella quale, insieme ad altri fattori poteva chiamarsi in causa una assai diffusa e persistente foruncolosi.

Mya (1903), Shutz (1925), Berghinz (1907) descrissero osservazioni collegate a enteriti e coliti ulcerose croniche.

Levi descrisse un caso concomitante ad endocardite mitralica.

Bingel (1900), in un caso mortale di scarlattina, notò degenerazione e necrosi delle cellule epatiche con infiltrati flogistici perivasali; ed in altro caso mortale di scarlattina, ma a più lungo decorso, trovò insieme alle alterazioni epato-cellulari un esteso sviluppo del connettivo.

Altri casi sono descritti in relazione a bronchiti, artriti, sepsi, endocarditi (Moon).

Importantissima la recente osservazione di Sutton (1930), nella quale la malattia iniziò con una sindrome intestinale acuta, accompagnata da ittero di tipo catarrale.

Esami batteriologici diretti postmortali furono eseguiti da Mallory (1911), che in due casi isolò dal sangue del cuore e del fegato il bacterium coli, da Babinsky (1916) che isolò dal sangue del cuore e del fegato lo streptococco, e più recentemente da Moon (1929) il quale in altri due casi isolò dall'interno del fegato e della milza streptococchi emolitici, non riportabili secondo le sue considerazioni, a invasioni agoniche o post-mortali.

Gli streptococchi isolati da Moon, inoculati dall'autore stesso nei conigli (per vena, peritoneo, o sottocute in emulsione di agar), avrebbero dimostrato una spiccata tendenza organotropa, determinando nel fegato processi flogistici di vario grado.

Questi reperti bacteriologici forniti dalla patologia dell'infanzia hanno riscontro nei reperti ottenuti in taluni casi negli adulti (Eickoff, Tietze e Winkler, Loewenardt, Greppi, ecc.) di streptococchi, prevalentemente tipo viridans o non emolitico, e di germi del gruppo coli-tifo, nel sangue e nel fegato, dopo morte e qualche volta anche in vita.

Oggi per l'etiologia delle cirrosi infettive i sospetti tendono a concentrarsi sulle categorie di germi che mostrano particolare elettività verso il fegato e che si ritengono i principali autori dei cosidetti itteri infettivi.

Dal punto di vista patogenetico sono degne di particolare interesse le osservazioni di Seyfart (1921), dalle quali risulta che le affezioni epatiche, che vanno sotto il nome di atrofie subacute, possono terminare in cirrosi a grossi nodi e che ciò avviene con particolare elezione nei bambini, nei quali anche tali atrofie incorrono con rimarchevole frequenza. Tröbs (1920) su 63 casi di atrofia del fegato ne trovò 38 in bambini fino a 5 anni e Wegerle (1916) raccolse 36 casi al di sotto di 10 anni.

Lephene (1928) ha descritto casi di cirrosi a grossi nodi simili a quelli di Seyfart; Rössle (1930) conferma le vedute di quest'ultimo autore e ritiene le

atrofie acute o subacute del fegato nei bambini sieno molto più frequenti di quanto non si creda e che molti casi siano nella letteratura inquadrati sotto false etichette.

E dunque molto probabile che nell'ambito di questo complesso ordine di fatti debbano considerarsi molte delle cosidette cirrosi infantili caratterizzate dal decorso più o meno rapido e tra le quali, come si è visto e si vedrà, sono frequenti quelle che per dati etiologici e clinici portano una impronta nettamente infettiva.

Un contingente notevole alle cirrosi dei bambini è dato dalle forme associate alla degenerazione lenticolare. La questione della loro etiologia e patogenesi è sempre aperta; interessa tuttavia ricordare a questo proposito due casi importanti descritti da Lauritz Melchior nei quali i sintomi epatici, contrariamente a quanto in genere avviene, furono molto spiccati, precedettero i sintomi nervosi, e furono accompagnati da manifestazioni infettive.

Dal punto di vista anatomico e clinico, secondo le descrizioni esistenti in letteratura, le cirrosi del primo anno di vita sono caratterizzate da grosso fegato e da ittero; molto spesso concomitano malformazioni delle vie biliari, ma questa condizione non è costante, come in taluni scritti si legge; esiste infatti anche una forma di cirrosi nei lattanti con ittero e fegato ipertrofico, senza lue e senza ostacolo al deflusso della bile (Schminke, Bossert, De Lange, Lipnik, ecc.).

Al di là del primo anno le forme ipertrofiche ed itterogene, più o meno vicine al tipo Hanot rimangono frequenti, ma compaiono anche forme miste nonchè forme con fegato atrofico e precocemente ascitogene, le quali tuttavia sembra decorrano con ittero più frequentemente di quanto non avviene nelle stesse forme degli adulti, e sono sempre precedute da uno stadio ipertrofico (Moon).

Istologicamente nella maggioranza dei casi, anche descritti come forme ipertrofiche, sono notate distribuzioni del connettivo prevalentemente secondo il tipo anulare, numerosi i cosidetti canalicoli biliari neoformati, e attivissima la rigenerazione del parenchima. Molto frequenti sarebbero le iperplasie a grossi nodi (Schminke, Seyfart, Moon, ecc.).

La splenomegalia è costante e spesso assai spiccata: Moon cita dimensioni leucemiche e pesi di oltre 1100 grammi. I caratteri istologici più spesso descritti corrispondono alla sclerosi pulpare, alla fibroadenia con siderosi più o meno marcata e con emorragie; reperti nettamente emolitici, con congestione della polpa, accentuata fagocitosi pigmentaria, risultano assai meno frequenti.

Dal punto di vista clinico Schminke insiste come carattere essenziale sulle rapidità del decorso, non sembra tuttavia che ciò corrisponda ad una regola assoluta: sono menzionate durate da poche settimane (un caso di Moon 10 settimane) fino a 8-12 mesi, al di là di questo limite le osservazioni sono rare ma certe.

Altri caratteri clinici presentemente ricordati sono: le remissioni del decorso (Spolverini), la febbre con andamento vario, l'anemia con leucocitosi o anche leucopenia, precoci sintomi di diatesi emorragica con emorragie mucose, prevalentemente epistassi.

OSSERVAZIONI.

N. Assunta, di anni 7, da Rocca di Mezzo.

Genitori viventi e sani, la madre ebbe tre gravidanze che raggiunsero il termine normale, fratelli viventi e sani. Il padre nega affezioni veneree-luetiche. Assenza di tare tubercolari nei famigliari ed ascendenti. Allattamento materno, dentizione e deambulazione normale, morbillo senza complicazioni un anno prima dell'attuale malattia.

Quest'ultima si iniziò agli ultimi di agosto 1933, con vaghe sofferenze gastriche, inappetenza, dolori addominali lievi e diffusi, talora conati di vomito e scariche diarroiche; non furono notate alterazioni termiche.

I disturbi migliorarono senza tuttavia cessare completamente. Il 4 settembre riacutizzazione di tutta la sintomatologia, dolori accessionali diffusi all'addome, ma più intensi e durevoli all'ipocondrio destro, vomito giallastro, scariche diarroiche e febbre a 38 gradi; due giorni dopo fu notato ittero delle sclere e della cute con urine nerastre e feci cretacee. Dopo 6-7 giorni, miglioramento di tutta la sintomatologia, l'ittero sembrò scomparire, le feci tornarono colorate, rimase una persistente astenia con lievi elevazioni termiche e disappetenza fino ai primi di ottobre, quando si notò che l'addome era aumentato di volume. Mediante alcune medicine che avrebbero aumentato la diuresi, l'addome avrebbe ripreso entro pochi giorni il volume normale. I parenti della bambina non seppero con sicurezza precisare a quale ragione il medico attribuisse la tumefazione dell'addome.

Nella seconda metà di ottobre, di nuovo febbre intorno ai 38°, ittero, modico dolore di gola per lieve tonsillite. Questa volta non si ebbero dolori addominali, la sintomatologia acuta durò quattro giorni, quindi l'ittero diminuì notevolmente o scomparve; rimasero lievi e fugaci elevazioni termiche prevalentemente serotine, inappetenza, stitichezza. Verso la metà di novembre fu notato ripresa dell'ittero, di nuovo aumento di volume dell'addome, che gradualmente raggiunse le dimensioni constatate all'ingresso in ospedale.

Durante tutta la malattia fu notata due volte epistassi di non grave entità, non furono notate emorragie cutanee.

Ingresso in Ospedale il 21-XI-1933.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali buone. Discreto stato di nutrizione, cute pallida, pomelli cosparsi di numerose piccole ectasie venose, edemi cospicui degli arti inferiori e del sacro, discreto sviluppo muscolare, nulla a carico dello scheletro. Mucose lievemente impallidite, nulla a carico del faringe e tonsille, modica cianosi delle labbra, lingua impatinata, umida, evidente tinta itterica delle sclere.

Polso uguale, ritmico, molle, frequenza 112.

Micropoliadenia laterocervicale e inguinale.

Torace: nulla di notevole all'infuori di un rimarchevole sollevamento dei margini polmonari inferiori.

Cuore: nulla di notevole alla palpazione. Assenza di retrazioni permanenti o di rientramenti distolici. Contorni nei limiti, punta ben spostabile, normale variabilità respiratoria dell'ottusità assoluta. All'ascoltazione toni netti, assenza di rumori accessori; Mx. 100, Mn. 72 al Boulitte-Korotkow.

Addome assai voluminoso, globoso, con reticolo venoso appariscente, a tipo nettamente portale, cicatrice ombellicale spianata, presenza di liquido libero che oltrepassa di un dito l'ombellico sulla linea mediana. Meteorismo accentuato epigastrico.

Fegato: limite superiore alla 3ª costola sull'emiclaveare, il margine inferiore deborda quasi di tre dita tanto in corrispondenza del lobo destro e del sinistro, margine tagliente, consistenza mediocremente aumentata, in corrispondenza al lobo sinistro reso, assai superficiale dal meteorismo e dalla sottigliezza della parete addominale, si palpa una evidente granulosità di superficie.

Milza: Limite superiore all'8ª costola sull'ascellare media, limite inferiore a oltre due dita dall'arco costale, dura a margine smusso.

Sistema nervoso: Esame del tubo negativo, sia per quanto riguarda deficit motori o sensitivi che per alterazione del tono muscolare. Riflessi degli arti superiori e inferiori in ordine. Intelligenza bene sviluppata. Nessun disordine della parola, dell'andatura, assenza di ipercinesie.

Cutireazione, eseguita due volte a distanza di quattro giorni e con due diverse tubercoline, risultato negativo.

Tempo di emorragia 5'. Prova del calcio debolmente ma nettamente positiva. Tempo di coagulazione inizio dopo 15' fine dopo 21'.

Esami di laboratorio. — Urina: albumina traccie, zucchero assente, pigmenti biliari, traccie evidenti, urobilina reazione + + sedimento nulla notevole.

Sangue: globuli rossi 3.250.000; valore globulare 0,93: res. glob. in soluzioni di NaCl; inizio 0,52, completa 0,32. Non alterazioni morfologiche dei globuli rossi all'infuori di un modico grado di anisocitosi; emazie granulo-filamentose 8 %; globuli bianchi 5600; neutrofili 44, bas. 7, eos. 1; linfociti 39; monociti 15.

Reazione di Hiymans van den Berg: diretta pronta negativa, dir. ritardata positiva, indiretta nettamente positiva.

Reazione di Wassermann neg.; reaz. di Hect neg.; reazione di Kann neg.

Azotemia 0,28.

Feci: discreta quantità di sferule di grassi neutri colorabili col Sudan III, stercobilina reazione fortemente positiva.

Liquido addominale: reaz. di Rivalta neg.; P. S. 1008; albumina 4‰. Citodiagnosi: scarsi linfociti endoteli.

R. Wassermann negativa.

Sangue di ambedue i genitori: R.R. di Wassermann, Hect, Kann negative.

Decorso: può essere diviso in due periodi:

1° periodo. (Dall'ingresso in ospedale fino alla fine del dicembre 1933). Scarse elevazioni termiche, massimo 37°,8 nelle ore pomeridiane, quasi quotidiane, oscillazioni dell'ittero che si mantiene tuttavia sempre entro limiti discreti, riassorbimento graduale dell'ascite fino alla completa scomparsa avvenuta sin dalla prima decade di dicembre; contemporanea scomparsa dell'ittero delle sclere e dei pigmenti urinari. Miglioramento dell'anemia fino a 3.900.000 globuli rossi. Miglioramento dello stato di nutrizione, ripresa dell'appetito.

Terapia eseguita: diuretici, opoterapia epatica, non paracentesi. Dopo la scomparsa dell'ascite fu ventilato il progetto della splenectomia, che tuttavia rapidamente tramontò per l'iniziarsi del:

2° periodo. (Dai primi di gennaio alla morte avvenuta il 1° aprile 1934). Le funzioni digerenti peggiorarono di nuovo; tornò la disappetenza, la cute ridivenne pallida, ricomparve il liquido addominale, ripresa dell'ittero con reazione di van den Berg diretta ritardata e r. indiretta marcatamente positiva con pigmenti biliari nelle urine e stercobilina + + +. I globuli rossi il 10 gennaio erano di nuovo discesi a 2.800.000, la resistenza globulare era stazionaria, reticolocitosi 8 %. La febbre ebbe un'intensa ripresa durata 4 giorni con andamento continuo massimo di 39°. Fu notata una evidente riduzione del volume epatico. L'ascite andò aumentando; il 16 gennaio si rese necessaria la prima paracentesi di cmc. 2300 (caratteri del liquido eguali a quelli sopra riferita).

La temperatura ridivenne quasi del tutto normale circa il 20 gennaio e rimase tale per varie settimane. L'ascite si riformò a distanza di 12 giorni dalla prima, si rese necessaria una seconda paracentesi di 3200 cmc. e dopo altri 12 giorni terza paracentesi di 4800. Il reticolo venoso addominale andò accentuandosi mantenendo sempre la topografia portale. Il fegato continuò a ridursi sempre più, al 1° febbraio era appena sporgente dall'arco costale a destra, il lobo sinistro non era più percettibile. L'ittero rimase costante con oscillazioni più o meno marcate.

Nella seconda metà di febbraio nuovo periodo di febbre continua remittente di 6-7 giorni, massimo 39°,4, lieve accentuazione dell'ittero e dell'urobilinuria; epistassi ripetute. La cute del tronco e delle cosce andò acquistando il colorito brunastro molto simile al colorito addisoniano, assenza di pigmentazione della mucosa boccale, non pigmentazione dei genitali, non emorragie cutanee.

Seguì nuovo periodo di apiressia, quindi nuovi periodi febbrili simili ai precedenti, accompagnati ognuno da accentuazione dell'ittero e urobilinuria e comparsa di pigmenti biliari nelle urine. L'anemia andò accentuandosi con discesa dei globuli rossi a 1.800.000.

La morte avvenne durante l'ultimo periodo febbrile con forte accentuazione dell'ittero e diffusione alla cute di tutto il corpo, diarrea, vomito, epistassi. Chiuse il quadro morboso una abbondante melena. Vennero eseguite in tutto 6 paracentesi.

Autopsia parziale. — Ittero generalizzato, addome molto voluminoso, edemi accentuati degli arti inferiori e del sacro. Ectasie venose multiple a carico del viso e specialmente dei pomelli.

All'apertura dell'addome abbondantissima quantità di liquido trasparente tinto di bile. Nulla di notevole a carico del sacco pericardico, il liquido non è aumentato; cuore volume normale, nulla di notevole a carico del pericardio, miocardio ed endocardio.
Polmoni: modica congestione basale.

FIG. 1.

Addome: omento parzialmente retratto, in corrispondenza dell'ilo del fegato si rivela un gruppo di 8-10 glandole della grossezza di un cece ad una fava, di colorito rossastro del tutto separate fra di loro; al taglio superficie compatta, colorito rosso variegiato.
Vie biliari estraepatiche di aspetto e volume normale, pervie in tutto il loro decorso,

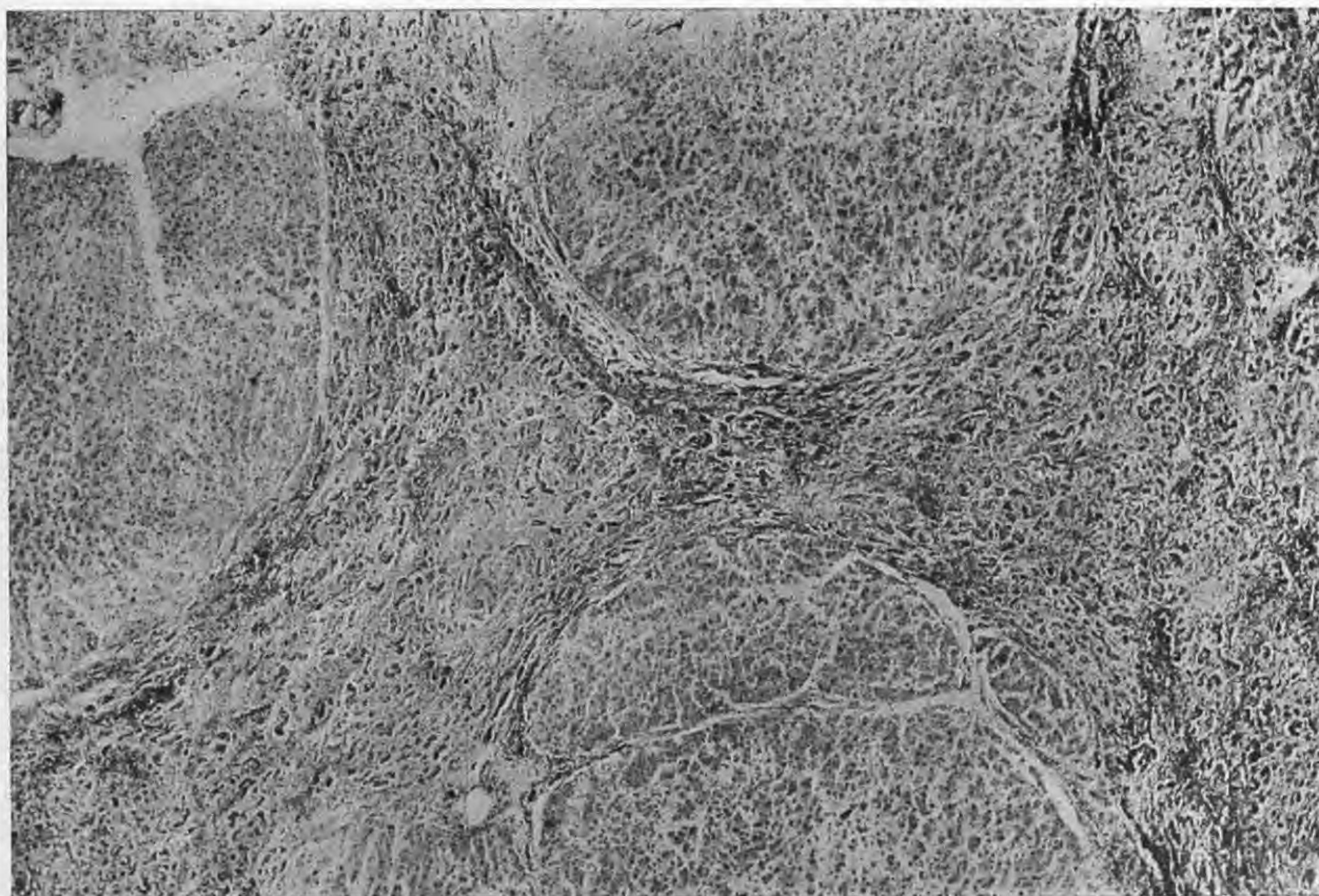



FIG. 2.

cistifellea ripiena di bile assai densa nerastra, con piccole concrezioni pigmentarie. Nulla all'esplorazione del sistema portale, delle sopraepatiche e cava inferiore.
Fegato: peso gr. 400 (secondo Vierordt pesi normali a 3 anni 482 per i maschi, 444 per le femmine, a 5 anni 554 m. e 566 f.) quindi considerevolmente diminuito. La di-

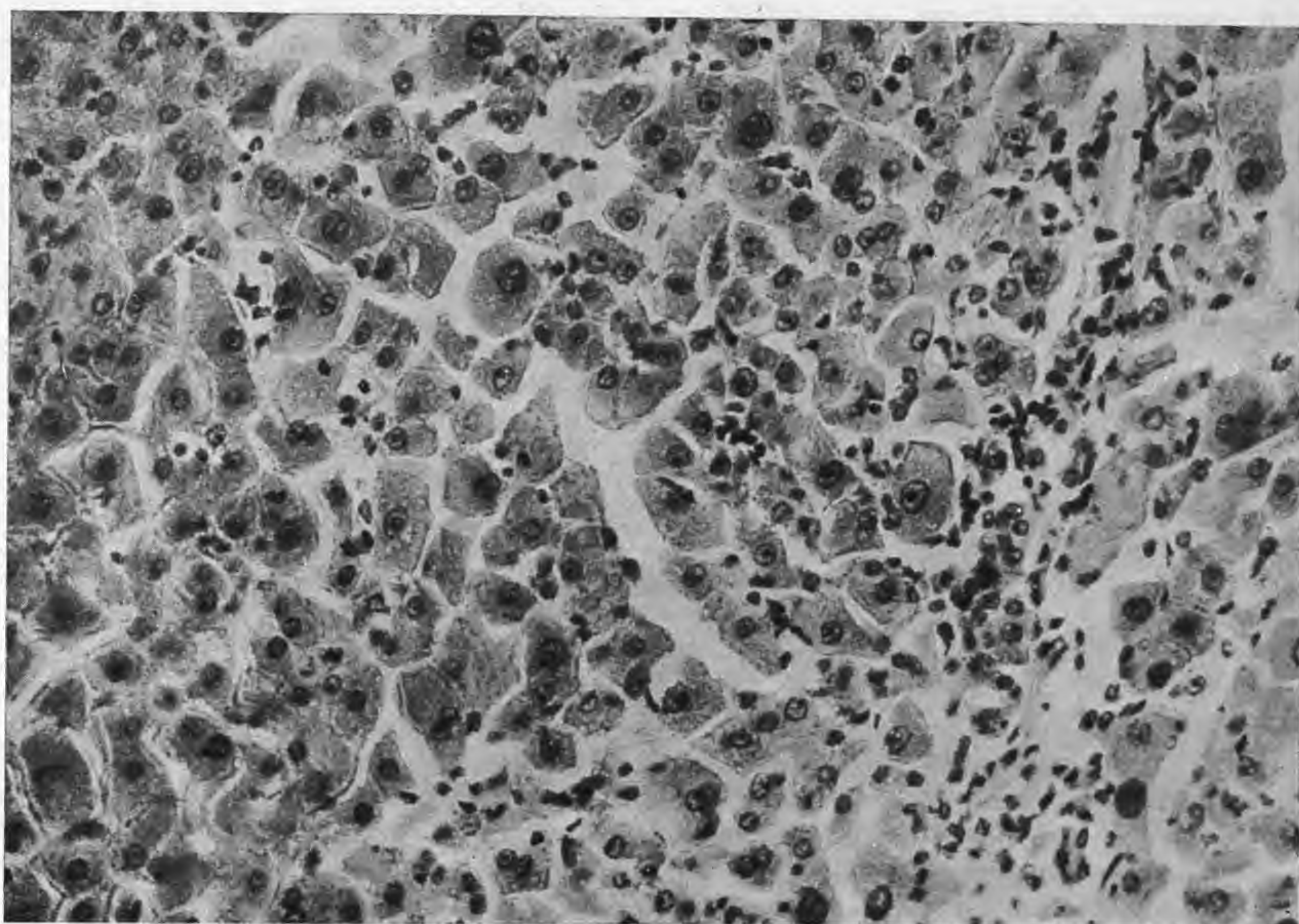



FIG 3.

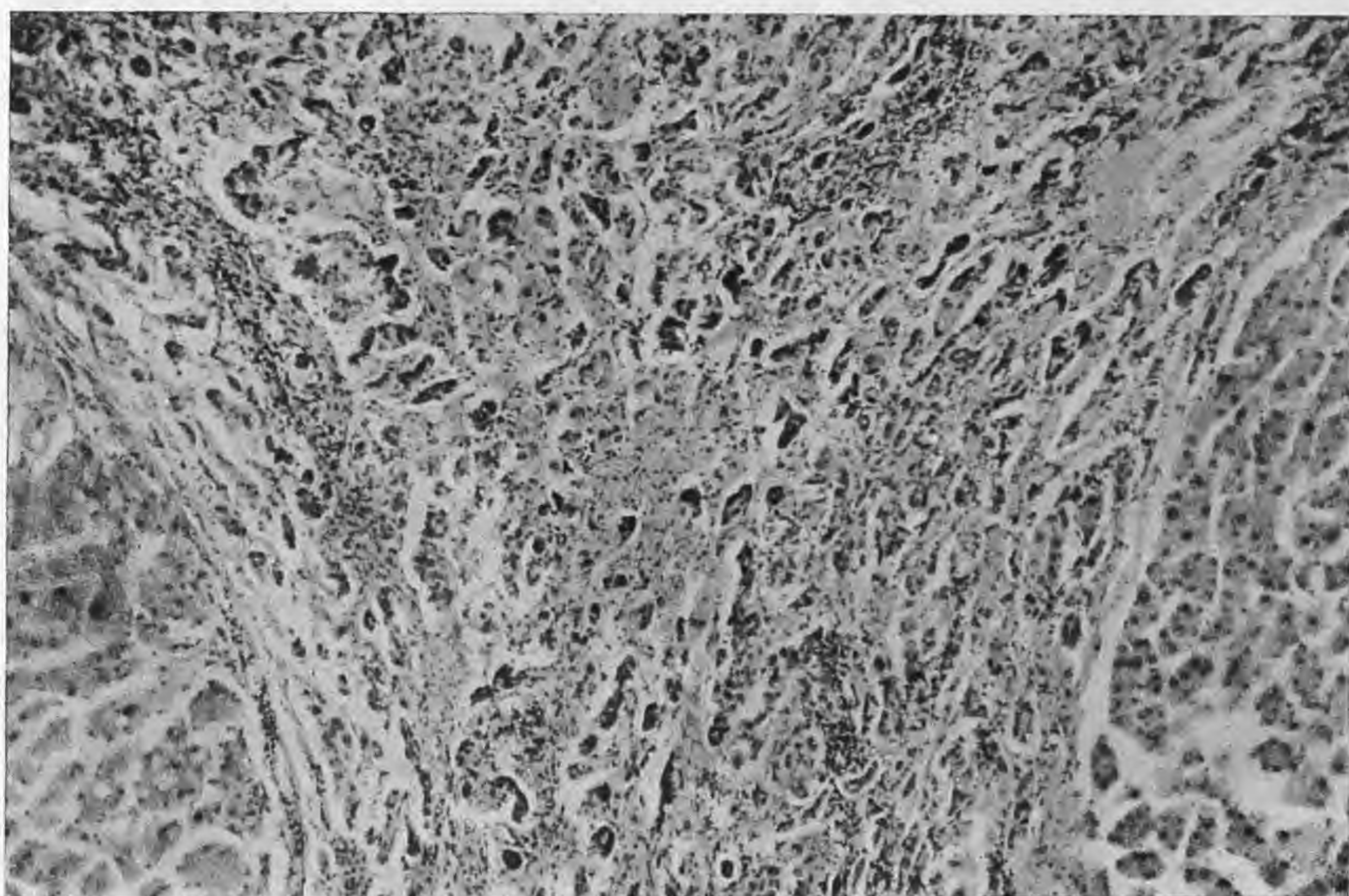



FIG. 4.

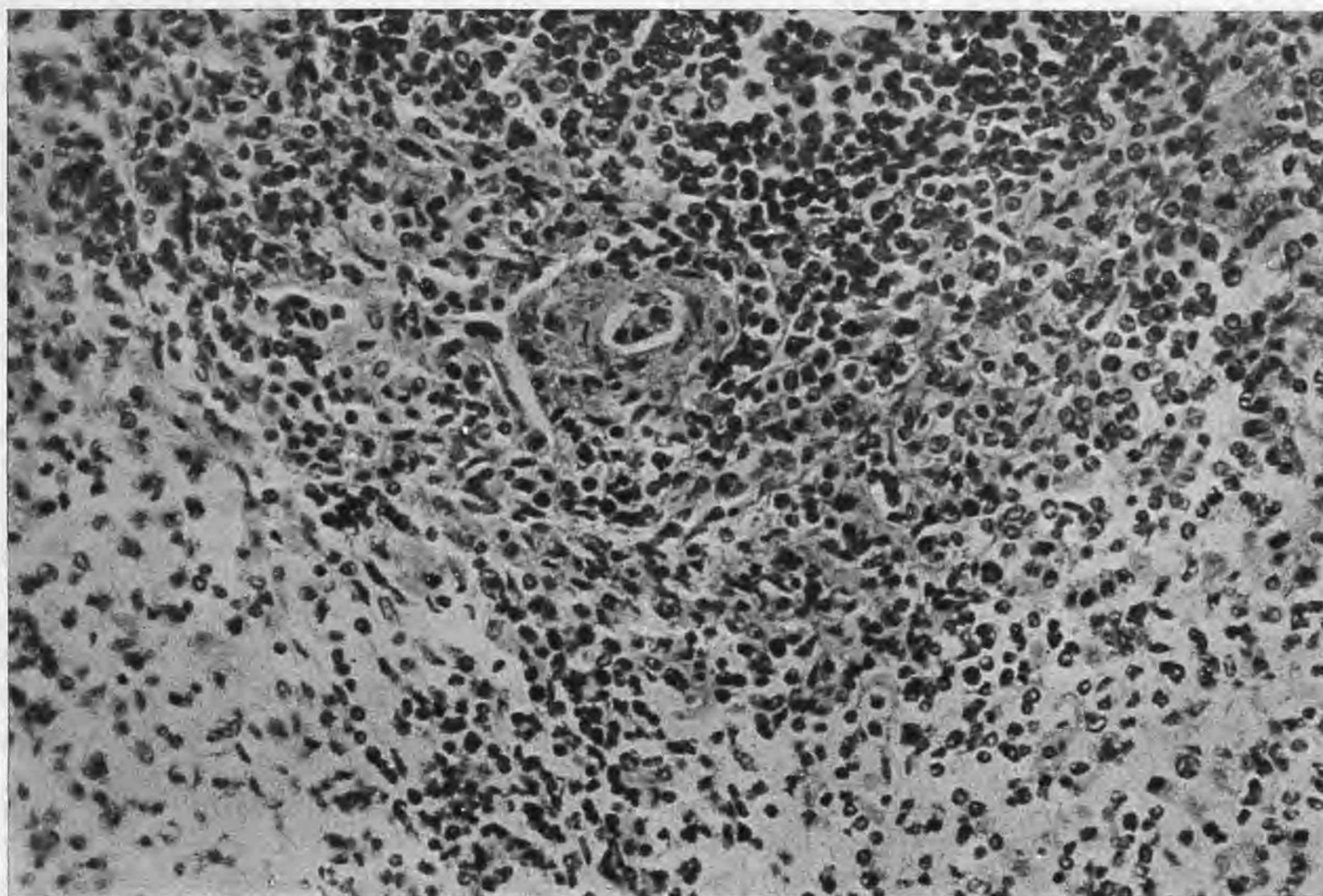



FIG. 5.

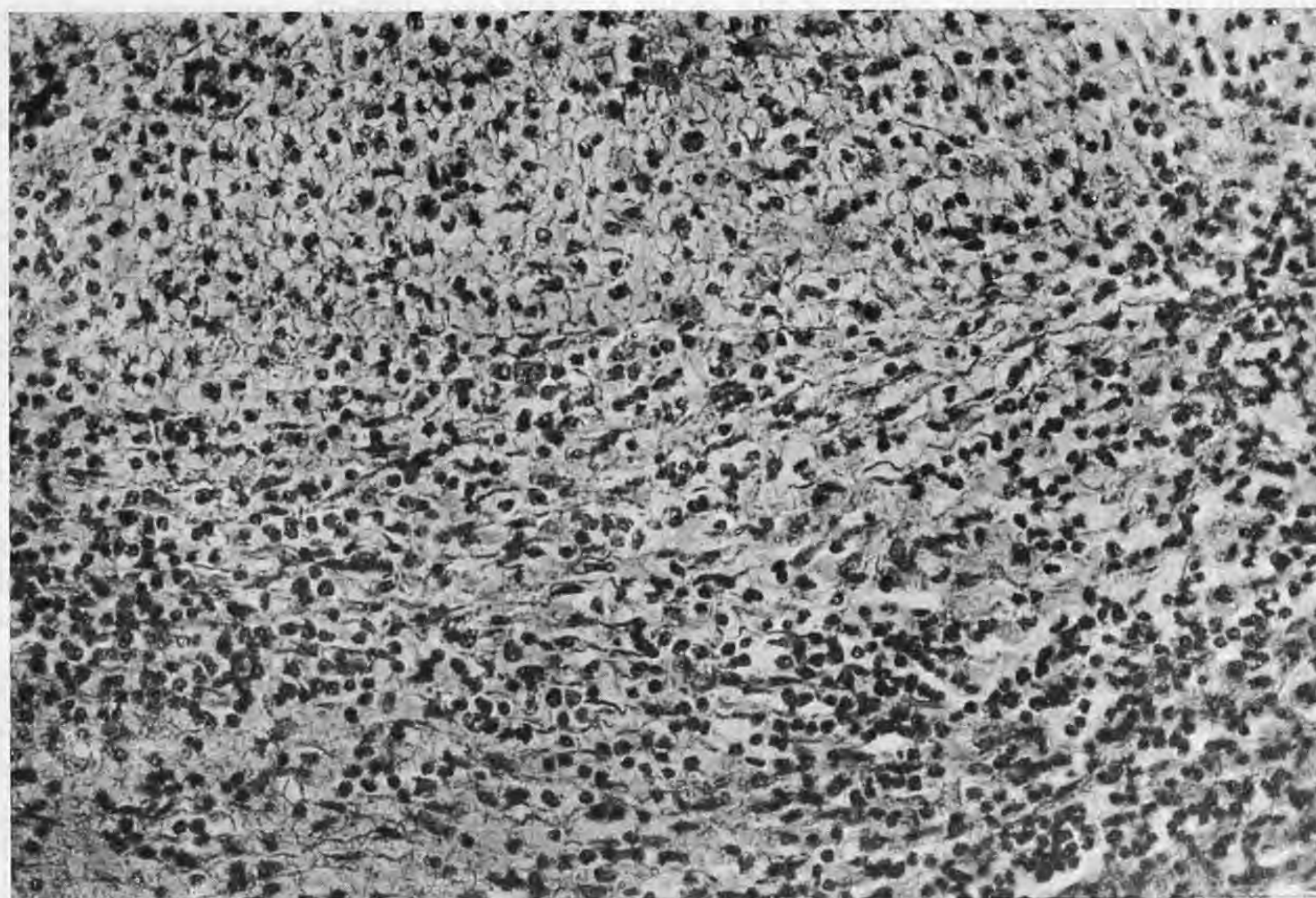



FIG. 6.

minuzione interessa ambedue i lobi principali, ma relativamente di più il destro. Capsula non ispessita nè aderente. Superficie assai irregolare per essere fittamente cosparsa di nodi da un grano di canapa ad un nocciuolo di ciliegia (fig. 1) con prevalenza di quelli di maggiore dimensione, colorito rosso giallastro in corrispondenza ai nodi, rosso grigiastro nelle parti depresse. Consistenza alquanto aumentata, superficie di taglio, aspetto molto simile alla superficie esterna, i nodi appaiono in sezioni con aree rotondeggianti giallo-rossastri, circondate da anelli rosso-grigiastri di connettivo.

Milza: peso gr. 120 (peso normale secondo Vierord a 5 anni 56 m. e 47 f., a 10 anni 88 m., 85 f.) quindi notevolmente aumentata, superficie liscia con rare e piccole chiazze di perisplenite, colorito rosso piuttosto scuro. Al taglio poco visibili i follicoli, superficie compatta rossa, molto evidente il disegno dei setti e delle trabecole.

Intestino: abbondante contenuto di sangue nel grosso intestino. Null'altro di notevole.

Midollo costale e femorale rosso.

Reperto istologico. — Fegato: capsula non ispessita, architettura ordinaria completamente perduta, spessa rete connettivale, costituita da grosse travate che si dividono e si incrociano delimitando ampie isole di parenchima epatico di forma rotondeggiante, di grandezza varia (fig. 2). In queste isole di parenchima si nota la forma e dimensione varia delle cellule, la loro disposizione del tutto anomala rispetto a quelle del lobulo epatico normale, la presenza di nuclei intensamente colorati e talora più di uno nella stessa cellula (fig. 3). Questi caratteri del parenchima sono così estesi da ritenere la quasi totalità e forse la totalità delle cellule siano rigenerate. Alterazioni degenerative si notano in modo scarso: cellule con nucleo poco colorato, citoplasma rigonfio granuloso o vacuolizzato per infiltrazione grassa. Le cellule di Kupfer non presentano alterazioni.

Per ciò che riguarda il connettivo, questo è molto ricco di nuclei senza mostrare nessuna o quasi nessuna tendenza alla sclerosi, circonda gli pseudo acini ma in qualche tratto penetra tra cellula e cellula o tra piccoli gruppi di cellule con corte fibrille. Tra i fasci del connettivo si notano rari focolai di infiltrazione parvicellulare che non si dispongono mai a mantello intorno a vasi biliari o sanguigni.

Particolarmente degno di nota è la enorme quantità dei cosidetti canalicoli biliari neoformati che cospargono fittamente le travate del connettivo (fig. 4); tra queste si osservano anche singoli elementi cellulari epatici atrofici o gruppi di tali elementi che in qualche tratto assumono aspetti molto vicini a quelli dei suddetti canalicoli neoformati.

Con la tecnica di Bielschowski si nota in alcuni tratti ispessimento delle fibrille reticolari.

Colla reaz. di Perls si nota scarsissima emosiderosi con rari depositi nelle cellule epatiche e nel tessuto connettivo.

Milza: la capsula non è ispessita. I follicoli presentano le seguenti alterazioni: notevole riduzione numerica dei linfociti, ispessimento ed aumento delle fibre del reticolo per evidente avviamento alla fibroadenia (fig. 5) frequenti elementi del reticolo rigonfi.

I cordoni di Billroth in vari tratti risultano poveri di cellule, hanno in parte subito una trasformazione fibrosa del tipo della sclerosi pulpare (fig. 6).

Frequenti emorragie a sede prevalentemente perifollicolare a volte molto estese; tali emorragie sono da considerare del tutto recenti dato lo stato di conservazione dei globuli rossi.

Tanto in corrispondenza dei follicoli che dei cordoni di Billeroth, si possono mettere in evidenza in numero piuttosto scarso elementi del reticolo a tipo di macrofagi a protoplasma abbondante con contenuto di granuli che talora hanno colorito ocraceo. Taluni di questi elementi presentano alterazioni degenerative.

Alcuni dei granuli suddetti dànno la reazione dal Fe col metodo di Perls, altri granuli si mettono in evidenza con questo stesso metodo talora liberi, talora nel connettivo specialmente negli strati interni delle pareti arteriose. In complesso la emosiderosi è scarsa ma diffusa.

Col metodo di Bielschowki si confermano la parziale fibroadenia dei follicoli e della polpa.

Ghiandole dell'ilo del fegato: segni di linfadenite cronica con notevole riduzione del parenchima e diffuso ispessimento della trama reticolo connettivale.

Midollo osseo: presenta le note caratteristiche del midollo funzionante; la reazione da ferro è negativa.

COMMENTO.

1) Dal punto di vista clinico sono da notare i seguenti fatti:

a) La sindrome ittero-ascitica presentata dalla paziente all'ingresso in ospedale, risulta collegata da una ininterrotta catena di fatti morbosi significativi con la sindrome febbrile gastro-intestinale ed itterica (sindrome febbrile di ittero catarrale secondo la vecchia etichetta) verificatasi 8 mesi prima della morte.

La paziente, di 7 anni, immune da tare luetiche, tubercolari e tossiche di qualsiasi genere, senza altri precedenti morbosi, ammalò per una affezione ad impronta infettiva, caratterizzata da febbre, disordini gastro intestinali, dolori addominali diffusi, ma prevalenti all'ipocondrio destro e ittero con feci acoliche. La sindrome migliorò rapidamente, senza però che la paziente riprendesse il suo completo benessere: rimase disappetenza, astenia e stato febbricolare. Dopo circa un mese fugace tumefazione dell'addome (forse per la prima comparsa dell'ascite); dopo altro breve periodo di tempo di nuovo febbre elevata, ittero e lieve mal di gola (ripresa dell'infezione precedente con localizzazione tonsillare, o nuova infezione a ingresso dalle fauci?), quindi nuovo periodo febbricolare fino alla instaurazione della sindrome ittero ascitica definitiva, che, accompagnata da periodi febbrili a tipo ondulante e intercalata da una breve remissione, rimase fino alla morte, avvenuta con i sintomi della grande insufficienza epatica.

È appena necessario conchiudere che si trattò di un'unica malattia con aspetti diversi nei suoi vari stadi, ad etiologia infettiva, svoltasi su di un fegato che abbiamo ogni migliore ragione clinica di ritenere precedentemente sano, cioè non affetto da stati morbosi latenti.

b) Il fegato, dapprima debordante circa 3 dita, nello spazio di 4 mesi si retrasse fino a divenire non più palpabile all'arco costale.

La milza rimase sempre mediocremente ingrossata.

Non furono mai notati ingrossamenti ghiandolari.

c) L'ascite, seppure comparve dopo l'ittero, fu certamente precoce, essendo il fegato ancora debordante circa 3 dita e, pur presentando periodi di remissione, fu sin da principio assai cospicua, con marcata tumefazione dell'addome e reticolo venoso che andò sempre più sviluppandosi.

d) L'ittero, il segnale della compromissione epatica, fu tra i sintomi più precoci; mostrò fin da principio alternative di attenuazioni e recrudescenze, queste ultime spesso accompagnate da riprese febbrili.

Circa la sua intensità, nella maggior parte del periodo di degenza in ospedale, esso fu assai discreto, rilevabile quasi esclusivamente all'esame delle sclere; scomparve per breve tempo insieme all'ascite.

Nelle urine urobilina sempre presente in quantità oscillanti, talora molto cospicue; la reazione dei pigmenti biliari compariva nei periodi di recrudescenza.

Nelle feci stercobilina sempre presente, talora con reazioni molto accentuate.

Reazione di Wan den Berg indiretta sempre presente, si ridusse al minimo durante la scomparsa dell'ittero delle sclere, subì accentuazioni nei periodi di incremento dell'ittero stesso, durante i quali era spiccata anche la reazione dir. ritardata.

I globuli rossi del sangue presentavano resistenza alle soluzioni saline appena diminuita, reticulociti in modico aumento, riduzione numerica con diminuito indice cromatico nei periodi di peggioramento.

e) Segni spontanei e provocati di diatesi emorragica furono presenti per quasi tutto il periodo della malattia; essi culminarono durante la sindrome della insufficienza epatica terminale.

f) Il decorso fu caratterizzato da continue alternative di remissioni e peggioramenti; la febbre accompagnò la malattia per gran parte della sua evoluzione, con una curva che, nel periodo di degenza in ospedale, fu nettamente ondulante; la durata complessiva fu di circa 8 mesi.

2) Dal punto di vista anatomico:

a) I caratteri del fegato corrispondono a quelli di una epatite cronica con disposizione anulare del connettivo (fig. 2) del tutto simile a quella della cirrosi di Morgagni-Laënnec, per quanto non manchino accenni a penetrazione di tale tessuto tra singole cellule o gruppi di cellule.

La denominazione di cirrosi per questa forma non sembra appropriata a causa della scarsissima e in taluni tratti mancata tendenza alla sclerosi cicatriziale del connettivo, il quale risulta cosparso di un infinito numero dei cosidetti canalicoli biliari neoformati.

Meritano speciale considerazione la attivissima rigenerazione del parenchima, al lato della sua grave ed estesa distruzione, quale è desumibile, dalle isole di tessuto conservato, presentanti pressochè esclusivamente i caratteri di parenchima rigenerato (fig. 3), da tanta abbondanza di condotti biliari neoformati (fig. 4), caratteristici delle affezioni epatiche distruttive (Jores), e dalla così notevole atrofia terminale dell'organo succeduta ad un periodo di assai cospicuo ingrossamento, pur senza una marcata retrazione cicatriziale del connettivo.

Da ciò si deduce anche che le grosse bande connettivali derivano in parte notevole dalla concentrazione dello stroma preesistente, dopo il riassorbimento di tanta parte del tessuto ghiandolare.

Le cellule di Kupfer non dimostrano speciali alterazioni.

b) Nella milza risulta un grado assai mediocre di sclerosi pulpare e di fibroadenia (fig. 5 e 6), con un grado ancor più modesto di fagocitosi pigmentaria e di emosiderosi. Quest'ultima, evidentissima benchè assai scarsa, con granuli nell'interno di macrofagi e nel connettivo, specialmente degli strati esteriori delle arterie. Assenza di congestione della polpa.

c) Nelle ghiandole rinvenute nell'ilo del fegato si rilevano segni di linfoadenite cronica.

3) Circa la patogenesi dell'ittero, che fece la sua prima apparizione come ittero del tipo catarrale, è da tener presente la mancanza di alterazioni colangitiche e pericolangitiche, nonchè di trombi biliari, e siccome dalla maggioranza degli autori si considera come tramontato il meccanismo dello strozzamento delle fini vie biliari per opera del connettivo, non rimane nel nostro caso che ammettere un ittero epatocellulare, probabilmente nel senso epatolitico di Holmer.

Quanto alla possibile concomitanza di una componente emolitica, esistono dati contrari e dati favorevoli; e cioè da un lato esistono i caratteri istologici della milza ben lontani dal dimostrare direttamente una eritrocateresi spiccata, dall'altra una resistenza globulare appena abbassata, un ragguardevole numero di reticulociti, un'anemia ipocroma accentuantesi in pe-

riodi di recrudescenza della febbre e dell'ittero, una emissione di stercobilina talora molto cospicua.

Ma poichè modernamente risulta dimostrato che tanto negli uomini (Marchiafava, ecc.) quanto sperimentalmente negli animali (Bompiani, Pozzan, ecc.) possono aversi processi emolitici generali con aspetti istologici nella milza per lo meno assai scarsi nei riguardi dell'eritrocateresi; poichè del resto non può ritenersi senz'altro fuori possibilità che la stessa sclerosi pulpare derivi da una precedente esuberanza di attività eritrocateretica, come voleva inizialmente Gaucler, così non possiamo negare nel caso nostro la detta componente emolitica, pur osservando dal complesso dei fatti che essa dovette essere di secondaria importanza rispetto alla componente epatica sopra discussa.

L'associazione di queste due patogenesi corrisponde a quanto è stato constatato in varie forme di cirrosi infettive degli adulti (Ascoli, Brugsch, Eppinger, Greppi, Albot, ecc.), nelle quali si avrebbe, come dice Albot, « un ittero epatolitico, ma a lato dell'epatolisi interverrebbe l'iperpigmentogenesi ».

Il valore delle due componenti varia in questi casi come varia l'interessamento del parenchima epatico e del reticolo endotelio e come varia la durata delle singole forme, la quale è legata sopratutto allo stato funzionale del parenchima.

Considerazioni generali.

La osservazione descritta in questo lavoro è un esempio di epatite cronica infantile a etiologia infettiva, tradottasi clinicamente con una sindrome cirrotica, e del tutto simile ad altre precedentemente descritte come cirrosi infantili infettive, tra le quali recenti quelle di Moon e Sutton.

Dinanzi a queste osservazioni si deve ritenere che nell'infanzia le epatiti croniche infettive non assumono soltanto il tipo ipertrofico, con durata più o meno lunga, dominato dall'ittero e privo di ascite almeno per gran parte della sua durata, ma possono rivestire con relativa frequenza anche un tipo a più rapido andamento, precocemente e prevalentemente ascitogeno, con atrofia del fegato, successiva ad uno stadio ipertrofico.

Sarebbe questa una condizione diversa di quanto avviene nelle età successive, nelle quali, a prescindere da casi a etiologia mista, le cirrosi atrofiche ascitogene sono più strettamente imputate ad agenti tossici.

Quali sono i rapporti tra il tipo descritto in questo lavoro e i tipi ritenuti più caratteristici delle epatiti croniche infettive dell'infanzia e specialmente degli adulti? (Naunyn, Umber, Basile, Greppi, ecc.).

Benchè i caratteri di queste, singolarmente considerati, siano soggetti ad oscillazioni e varianti, in linea generale si può dire che il tipo descritto in questo lavoro presenta rispetto ad essi profonde differenze insieme a evidenti punti di contatto.

Le prime risiedono, come in parte si è detto, nell'atrofia terminale del fegato, nella precocità e predominio clinico dell'ascite, nel decorso relativamente breve, nella splenomegalia poco marcata; i secondi nella precocità e persistenza dell'ittero, anche se questo non fu il sintomo più saliente, nel decorso febbrile a poussée, nelle emorragie precoci.

Istologicamente le differenze sono pressochè nulle contrariamente a quello che, stando ai quadri classici, si potrebbe pensare: infatti del quadro

istologico ritenuto proprio della malattia di Hanot, si mette perfino in dubbio l'esistenza, e se in taluni casi di epatiti croniche infettive furono descritte colangiti e pericolangiti cirrogene a punto di partenza dalle fini vie biliari, tali reperti sono per lo meno molto rari, mentre nella maggioranza di osservazioni, il quadro istologico fondamentale è quello della cirrosi anulare, con intensa rigenerazione del tessuto ghiandolare, e con maggiore o minore quantità di canalicoli biliari neoformati, ciò che corrisponde pienamente al reperto del caso descritto.

Per ciò che riguarda la milza, le differenze istologiche sono da considerarsi tutto al più soltanto quantitative, dato il reperto piuttosto scarso nel caso in questione; qualitativamente la sclerosi pulpare, la fibroadenia, la scarsa emosiderosi, sono reperti riscontrati in quasi tutte le cirrosi, mentre il reperto di milza emolitica con intensa congestione della polpa, abbondanti fagociti pigmentiferi ed emosiderosi spiccata, descritto da qualche autore in casi di epatiti croniche infettive, non è frequente nè tipico di queste forme.

In conclusione, riportandoci ai vecchi quadri, la epatite descritta in questo lavoro è clinicamente assai diversa dalle più frequenti forme di epatiti croniche infettive più o meno Hanot-simili; essa potrebbe meglio considerarsi una sindrome di Morgagni-Laënnec senza alcoolismo, alla quale l'etiologia infettiva diede un quadro clinico iniziale e un decorso *sui generis*, con febbre ed ittero. Anatomicamente trattasi di un'epatite cronica che, a prescindere dalla scarsa tendenza alla sclerosi del connettivo, presenta caratteri comuni alla maggioranza delle cirrosi.

Un'ultima questione da discutere sta nei rapporti tra il caso di questo lavoro e le cosidette atrofie acute del fegato.

Si è parlato in principio della frequenza di tali affezioni nell'infanzia, dei rapporti di queste con le cosidette cirrosi a grossi nodi; commentando il reperto anatomico del caso in questione si è detto della grave estesa distruzione del parenchima epatico, che devesi ritenere essersi verificata, e nella descrizione clinica si è riferito del periodo iniziale dei fatti morbosi (dolori addominali con prevalente localizzazione al quadrante superiore destro, febbre ed ittero, successivo stato febbricolare interrotto da nuove poussées febbrili e di ittero, il tutto per la durata di circa un mese fino alla comparsa dell'ascite) molto somigliante al quadro della atrofia epatica subacuta, della epatite settica lenta di Hatzieganu, ecc. (Herxheimer, Lepehene, Naunyn, Hatzieganu, Pons e coll.i).

Dal punto di vista anatomico tuttavia la questione è difficile a risolvere: vero è che Rössle asserisce che dalla casistica esistente non è possibile ancora costruire un quadro anatomico definitivo delle cirrosi consecutive ad atrofie subacute, e che quindi il quadro che egli si sforza di tracciare non è definitivo, ma in realtà, nel caso descritto in questo lavoro, non si ebbe l'aspetto di cirrosi a nodi molto voluminosi, nè furono notate le zone di depressione prive di noduli sulla superficie del fegato, che Rössle descrive.

La questione quindi se la epatite cronica che c'interessa sia derivata da un'atrofia subacuta del fegato, considerata nello stretto senso anatomico della espressione, va riguardata con molte riserve, mentre va accolto con sicurezza il concetto che essa ebbe origine da una epatite citolitica (Albot) iniziatasi acutamente, anche se questa non raggiunse l'entità anatomica di una estesa atrofia fin dalle prime settimane del male. L'azione distruttrice del processo

morboso si continuò in seguito con meccanismo difficile a precisare, frazionata nel tempo, a poussées, mettendo a cimento le potenze rigenerative parenchimali.

La ipertrofia dell'organo del primo periodo della malattia, che come si è visto è pressochè costante nelle epatiti croniche dell'infanzia, dimostrò l'entità di tali potenze rigeneratrici in quest'epoca della vita, l'atrofia finale dimostrò il definitivo prevalere della offesa distruttrice con riassorbimento di gran quantità del parenchima, l'andamento oscillante con remissioni e peggioramenti fu indice delle alterne vicende intermedie del bilancio anatomo-funzionale dell'organo.

Rössle si domanda, come si domandò Spolverini nella sua memoria del 1905, il perchè le epatiti croniche dei bambini siano così rare, nonostante la frequenza e l'importanza nella patologia infantile delle malattie del tubo digerente, con così grave minaccia tossica e infettiva per il parenchima del fegàto; si può aggiungere che ciò contrasta anche con l'alto contributo dato dai bambini alla casistica delle atrofie acute.

È forse possibile rendersi conto di ciò, tenendo presenti due ordini di fatti che corrispondono anche a condizioni diverse tra la patologia infantile e quella degli adulti: nei bambini devono ritenersi abbastanza frequenti agenti etiologici che tendono ad aggressioni relativamente estese e rapide sul parenchima epatico, al contrario di quanto avviene negli adulti, nei quali invece predominano elementi etiologici ad azione molto diluita nel tempo; inoltre nei bambini i poteri di compenso anatomo-fisiologici sono particolarmente sviluppati.

Ne consegue che il fegato dei bambini ammala e soccombe, abbastanza di frequente, in modo acuto e subacuto — atrofie acute o subacute — per offese atte a paralizzare più o meno rapidamente i suoi poteri riparatori, invece ammala di rado cronicamente, al contrario di quanto avviene negli adulti, e per la rarità di agenti etiologici proprî delle età avanzate, e per la relativa facilità con la quale, in virtù dei detti speciali poteri riparatori, è in grado di tollerare senza danno palese azioni nocive più blande e protratte.

RIASSUNTO.

L'A., riassunta la letteratura, descrive un caso di epatite in bambina di 7 anni durata 8 mesi, iniziata con sindrome infettiva di ittero catarrale, continuatasi con ittero poussée febbrili, ascite, reticolo venoso, emorragie. Anatomicamente fegato chiodato atrofico, disposizione anulare del connettivo, parenchima residuo quasi tutto di rigenerazione, numerosissimi canalicoli biliari neoformati, milza modica fibroadenia e sclerosi pulpare. Discutendo la posizione nosografica di questa forma, analoga ad altre descritte, la considera come epatite citolitica a etiologia infettiva ravvicinantesi al tipo Morgagni-Laënnec, quindi commenta i motivi delle frequenti atrofie acute e subacute nell'infanzia rispetto alla rarità delle epatiti croniche.

BIBLIOGRAFIA.

ABT. Pediatries, 1924, 3, 636.
ABT a. HANOT'. *Cirrhosis in a two Year Old Child.* M. Clin. North America, 3, 13, 1919.
ALBOT G. *Hépatites et cirrhoses.* Masson, Paris, 1931.
BINGEL. Jahrb. f. Kinderheilk., 3, f. 2, 273, 1900.

BISCHOFF, HANS u. R. BRÜHL. *In der Pubertät entstandener familiaren Ikterus mit Leberzirrose.* Z. Kinderheilk., 67, 1907.
BRIDGEMAN M. L. a. ROBERTSON T. D. *Familial Juvenile Cirrhosis of the Liver.* Am. J. Dis. Child., 43, 1155, May 1932.
BOMPIANI G. *Contributo alla dottrina dell'emolisi.* Archivio Italiano di Anat. e Istol. Patologica, marzo-aprile 1930.
D'AMATO. *Le epatiti croniche.* Collezione del « Policlinico », L. Pozzi, Roma, 1930.
EDWARDS. Arch. of Pediat., 7, 502, 1890.
ELY. *Familial occurence of Cirrhosis.* Boston M. e S. J., 170, 542, 1914.
FABRIS. *Fegato, Vie biliari e Pancreas,* in *Trattato di Anatomia patologica* di P. FOÀ, 1920.
FONTANA e REITANO. *Considerazioni cliniche-anatomiche sulle cirrosi ipertrofiche.* Giornale di Clin. Med., 30 agosto 1931.
FRONTALI. *Malattie del fegato* in *Trattato di Pediatria* di G. COMBA e R. JEMMA, 1934, vol. I.
GEINITS. *Beiträge zur Leberkrankung im Kindersalter.* Inaug. Diss. Halle, 1903.
GREPPI. *L'epatite ipertrofica infettiva.* Policlinico, Sez. Med., 1925, pag. 61.
HOWARD R. P. *Cirrhosis in Children.* Am. J. M. Sc., 94, 350, 1887.
LAURITZ MELCHIOR. Acta Medica Scandinavica, Suppl. L, pag. 238, 1932.
LEPEHNE. *Ueber die subackuten Leberatrofie.* Münchener Med. Woch., 1928, pag. 2214.
ID. Neue Deutsche Klinik, B. 5, 6, pag. 77, 1930.
LEWERENZ. *Leberzirrhose im Kindesalter.* Inaug. Diss. Freiburg, 1895.
MACKAY R. L. Lancet, 11:3, 1927.
MALLORY F. B., PARKER T. and NYE R. N. *Esperimental Pigment Cirrhosis Due to Copper.* J. M. Research, 42, 461, 1921.
MYA. *Tre casi di cirrosi epatica infantile.* Riv. di Clin. Ped., 1903.
MOON V. H. *Infection as a Cause of Juvenile Cirrhosis.* Am. J. M. Sc., 177, 681, 1929.
ID. *Athrophic Cirrhosis in Children.* Am. J. Diseases Child., vol. 46, n. 2, p. 374, 1933.
MARTIN NORDLAND, A. LAWRENCE, M. LARSON. *Portal Cirrhosis in a Child. With success full Palliation by Omentopexy for Two Years.* J. A. M. A., 5 may, p. 1470, 1934.
MUNSTERER, HEINZ. *Ueber Leberzirrhose bein Kind.* Inaug. Diss. München, 1908.
OPHÜLS W. *A Statistical Survey of 3.000 autopsies.* Stanford University Pubblication, Series I. M. Sc., 1926, pag. 131.
P. PONS, LE GIRONES, SUROS FORNO. *La denominada atrofia subaguda de higado.* Revista Medica de Barcelona, feb. 1933.
RÖSSLE. Henke u. Lubarsch, Leber, 1930.
ROSENFELD. *Ueber familiären Ikterus.* Deutsch. Med. Woch., n. 14, 616, 1909.
SEITZ. *Handbuch des Kinderheilk.* Pfaundler u. Schlossmann, 1924.
SCHMINCKE. *Patholog. Anat. der Leber etc.* Handbuch d. Path. d. Kindesalters, München, 1924.
SPOLVERINI L. *Contributo allo studio dell'etiologia e patogenesi della cirrosi epatica infantile.* Riv. di Clin. Pediatr., Firenze, 1905.
ID. *Cirrosi epatica di origine tubercolare nell'infanzia.* Riforma Med., Napoli, 1907.
SUTTON T. L. *Cirrhosis of the Liver in Childhood.* Am. J. Dis. Child., 39, 141 (Jan), 1930.
SZANTOS. *Familiär anfrentende splenomegale Lebercirrhose.* Mschr. Kinderheilk., 36 393, 1927.
SEYFARTH. *Zur pathologischen Anatomie du akuten gelben Leberatrophie.* Dtsch. Med. Woch., 1921, n. 41.
SCHUSCIEK O. *Ueber einen Fäll von familiärem Kindlicher Leberzirrose.* Arch. Kinderheilk., 68, 1925.
SCÜTZ. *Experimentelle Untersuchungen über den Blutgehalt der Leichenleber, ecc.* Virchows Arch. 257, 1925.
ID. *Chronische Magendarmdyspepsie, Colitis gravis und Leberzirrhose.* Munch. Med. Woch., 1934, n. 29.
IROBS Y. *Akute and subakute gelb Leberatrophie in Kindersalter.* Inaug. Diss. Jena, 1920.
WEGERLE P. cit. da RÖSSLE.
WUNDERLICH. Ibid.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLII Roma, 1° Maggio 1935 - XIII Num. 5

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. C. FRUGONI.

Sovra un caso di anemia grave con splenomegalia ed eritremia.

Dott. PIETRO STEFANUTTI.

L'attenzione degli ematologi e dei clinici è stata negli ultimi anni particolarmente attratta dalle sindromi eritremiche, di cui attualmente si stanno da più parti sempre più individuando e descrivendo casi nuovi, che lumeggiando la fenomenologia clinica, ematologica e anatomo-patologica di queste emopatie, concorrono alla miglior identificazione e classificazione di tali sindromi ancora non completamente conosciute.

Dalle prime osservazioni del Di Guglielmo, che identificava l'eritremia e l'ascriveva a varietà particolare delle sindromi mieloidi, ad oggi, il cammino fatto dall'ematologia clinica in questo campo è stato veramente notevole e particolarmente lusinghiero per la Scuola italiana che vi ha portato larghi contributi di osservazione clinica e di indagine sperimentale. Oggi non v'è più chi confonde colle eritremie le sindromi policitemiche, siano esse secondarie a scompensi particolari di circolo, sieno primarie come nel cosidetto morbo di Vacquez. In questa malattia, costituita da poliglobulia con cianosi e splenomegalia, là ove un tempo si voleva trovare una analogia con le sindromi leucemiche (Türck e Hirschfeld), oggi per concorde parere dei più autorevoli ematologi, (Pappenheim-Di Guglielmo) si ammette esservi solo un aumento di *estensione* del tessuto eritropoietico normale con conseguente au-

mento numerico dei globuli rossi circolanti ed assenza assoluta di quelle alterazioni *qualitative* dell'emopoiesi, che il mio Maestro stesso (Frugoni: *Lezioni*), appoggiando la tesi di Ferrata e di Di Gugliemo, insiste essere a base della eritremia.

Per eritremia non si intende più dunque aumento numerico dei globuli rossi del sangue (eritrocitosi) ma un'alterazione patologica del sistema emopoietico che essendo principalmente colpito nella sua funzione eritrocitogena, nella maggior parte dei casi, conduce alla comparsa in circolo di numerose forme della serie rossa che a seconda della intensità della lesione possono presentare un grado più o meno intenso di immaturità (sono recenti però anche osservazioni, come quelle di Fontana, su due casi di mielosi eritremica pseudoaplastica, in cui mancava la caratteristica sindrome ematologica periferica).

Ad un recente lavoro di Manai e ad un altro recentissimo di Bracaloni rimando per la messa a punto odierna della storia e della sistematica dell'eritremia, che non credo qui più oltre estendere, per non incorrere in inutili ripetizioni.

Un certo contributo alla conoscenza delle sindromi eritremiche, specie del terreno su cui possono manifestarsi, di alcuni aspetti clinici concomitanti e di alcune possibilità di decorso, mi pare possa portare la descrizione di un caso clinico osservato nella nostra Clinica e nel quale varie successioni terapeutiche portarono ad un miglioramento clinico ed ematologico quale in tali condizioni non mi pare si sia ancora osservato.

R. E., a. 18. Entra in Clinica il 7 dicembre 1932.

Anamnesi famigliare: Il padre soffrì da giovane di malaria, a 23 anni di tifo, 10 anni fa di polmonite ed ora (a 59 a.) soffre da parecchi anni di una leggera forma di poliartrite di tipo gottoso. Due anni prima del matrimonio contrasse lue che curò prontamente ed a lungo: prima del matrimonio la R. W. era negativa e tale rimase fino ad ora.

La madre vive (49 a.); non fu mai malata. Ebbe subito dopo il matrimonio un aborto, poi condusse bene a termine una sola gravidanza regolare da cui nacque la p.

Anamnesi fisiologica: Nata da parto eutocico, ebbe allattamento materno protratto fino ai 18 mesi. Lo sviluppo psichico e somatico della prima infanzia e dell'adolescenza, salvo le note patologiche sempre presentate dalla p., furono regolari. Regolare la dentizione, la deambulazione, la prima comparsa (a 14 a.), il successivo ritmo e la durata dei periodi mestruali: il sangue mestruo fu solo sempre pallido. Fino all'ultimo attuale episodio potè attendere sempre ai suoi studi, con risultati sempre ottimi tanto da aver terminato con eccellente profitto, nel luglio 1932, la 2ª liceale. Ha avuto abitudini di vita regolari ed abitò in casa sempre sana.

Anamnesi patologica: Dalla nascita fu sempre pallidissima ed il suo pallore si accentuò in occasione delle varie successioni morbose cui andò incontro in seguito. Dalla più tenera età fino ad oggi soffrì di tonsilliti, a volta con essudato faringeo fibrinoso. A 5 anni una di tali faringiti si complicò con otite media purulenta che guarì dopo spontanea perforazione del timpano.

A 11 anni ebbe morbillo ed a 13 a. scarlattina, decorsi senza complicanze.

A 14 anni ammalò di tifo guarito bene dopo evoluzione benigna (sierodiagnosi positiva per il tifo).

A 2 anni di età, mentre si accentuava il marcato e congenito pallore della cute e delle mucose, i parenti notavano la comparsa al dorso, alle spalle ed alla parete anteriore del torace di numerose macchie della grandezza di una moneta da una lira, di colorito emorragico che scomparvero nel giro di pochi giorni in capo ai quali si manifestava un intenso colorito itterico della cute e delle sclerotiche . Nulla si sa del carattere delle urine e delle feci di allora, nè se vi fu febbre. L'ittero della pelle durò, pare, pochi giorni, però le sclere rimasero a lungo tinte in giallo. In questa occasione fu riscontrata

splenomegalia (e fu posta da un illustre pediatra diagnosi di lue congenita, pur senza il suffragio della R. W.). L'ittero scomparve completamente non appena si iniziarono frizioni con unguento mercuriale. Cure a base di Hg e di J fece anche in seguito, però saltuariamente, per alcuni anni. Rimasero stazionari la splenomegalia ed il pallore cutaneo. Una R. W. praticata a 5 a. di età fu negativa e normale sarebbe stato in tale età un esame ematologico.

A 10 anni ebbe un breve episodio febbrile senza compartecipazione articolare, giudicato allora influenzale, al termine del quale comparvero delle macchie emorragiche agli arti inferiori che evolvendo rapidamente al verde ed al giallo scomparvero in 5-6 giorni. Essendo, dopo questo episodio, ancor più pallida del consueto, fu sottoposta a 10 irradiazioni Roentgen alla milza, non ottenendone però diminuzione della splenomegalia nè del pallore.

Un paio di anni fa (1930), mentre si trovava ai bagni di mare, notò la comparsa in corrispondenza del malleolo tibiale d'ambo i lati di una macchia simmetrica, rossastra dapprima poi blaustra al disopra della quale la cute andò desquamando ed infine si ulcerò. L'ulcera a margini regolari ed a fondo torpido si ricoperse di crosta ed era presente anche al momento dell'ingresso in clinica della p., non avendosi ottenuto alcun vantaggio nè dalle cure locali nè dalla irradiazione Roentgen fatta nel giugno 1932 al simpatico toracico ed addominale. Nel mese di luglio 1932 la p. cominciò a sentirsi debole, svogliata, leggermente anoressica ed in tali condizioni versò per tutto quell'estate finchè ai primi di ottobre iniziò un movimento febbrile che assunse il carattere di una febbre continua fra i 37°,6-38°5 che pressochè invariata si mantenne fino all'ingresso in clinica della p. Contemporaneamente allo stabilirsi della temperatura veniva notata una accentuazione notevole del volume della milza che più non si ridusse e del fegato che andò vieppiù aumentando di grandezza. Nella stessa epoca si stabilisce uno stato infiammatorio del faringe, specie delle tonsille. Lentamente e progressivamente si andò profondamente astenizzando; la cute assunse un colorito intensamente pallido e divenne, specie al volto, lievemente edematosa. Negli ultimi tempi prima dell'ingresso in clinica, per ogni benchè minimo sforzo insorgeva facilmente dispnea e tachicardia con senso di cardiopalmo. Da un mese e mezzo erano sospese le mestruazioni.

E. O. (7-XII-1932). Costituzionalmente presenta un leggero dismorfismo somatico generale per predominio dello sviluppo degli arti rispetto a quello del tronco e per un certo aspetto mongoloide (rima palpebrale obliqua) del viso. Le mammelle sono poco sviluppate, scarsi peli alle ascelle ed al pube. Decombe in posizione ortopnoica ed evita ogni movimento per l'astenia profonda ed il facile insorgere di dispnea da sforzo. La deambulazione non è impedita. Risalta a prima vista l'intenso pallore e la tinta subcianotica della cute, delle mucose visibili e del letto ungueale. La pelle è lievemente sudorante e subedematosa; l'adipe sottocutaneo è scarso. Micropoliadenia in tutte le comuni sedi: inoltre dalla apofisi mastoidea alla clavicola d'ambo i lati, lungo il margine posteriore dello sternocleidomastoideo, v'è una coroncina di minute linfoghiandole dure, mobili, indolore.

Muscolatura generalmente ipotonica ed ipotrofica. Nessuna deformità dello scheletro; la pressione e la percussione digitale sullo sterno sono causa di intensa dolenzia ossea.

Respiro prevalentemente costale, superficiale, frequente (24) ritmico.

Polso molle, ipoteso, d'aumentata frequenza (90), ritmico.

Pressione arteriosa (R. R.): 50/105. Temperatura febbrile, continua (38°-37°,6). Psiche e sensorio integri.

Capo: nulla a carico dei n. cranici e dei bulbi oculari. Pupille isocoriche, regolari, normalmente reagenti. Alla bocca si nota irregolarità d'impianto di tutti i denti incisivi e canini: non irregolarità degli apici. Intenso pallore delle mucose specie del palato e del faringe che sono quasi bianche. Tonsille ipertrofiche con larghe lacune zaffate di essudato purulento.

Collo: presenza di soffio sistolico dolce all'ascoltazione delle carotidi e di rumore di trottola sul bulbo delle giugulari.

Torace: negativo l'esame dell'apparato respiratorio salvo la presenza di scarsi fatti di ipostasi polmonare bilaterale.

Cuore: la regione cardiaca è ad ogni sistole sollevata da un impulso intenso diffuso.

Alla palpazione si ha la sensazione di un fremito sistolico che si diffonde dalla punta verso la base del cuore.

Colla percussione secondo il m. di Orsi-Grocco si delimita la punta dal cuore alla V costa, 1 1/2 cm. allo esterno dell'ascellare anteriore. Il margine destro è, a livello della IV costa, 3 cm. in fuori dalla marginale sternale D. Il tratto orizzontale sulla III cart. costale S. è di 4 cm. Cono arterioso normale. Spazio retro-manubrio sternale plessicamente libero. Angolo epato-cardiaco leggermente ottuso. Alla ascoltazione si percepisce un rude soffio sistolico che occupa e copre tutto il I tono su tutti i focolai e si diffonde verso ambo le regioni sottoclavicolari e l'ascella S.; II tono normale.

Addome: leggermente meteorico, trattabile, non dolente alla palpazione, senza segni di versamento.

Organi ipocondriaci: il fegato arriva con la sua ottusità al margine superiore della V costa sulla l. emiclaveare, in alto; deborda di circa 15 cm. dall'arcata costale in basso: la faccia anteriore è liscia; il bordo inferiore è piuttosto assottigliato, leggermente aumentato di consistenza, regolare non dolente.

La milza è sita col polo superiore al VI spazio intercostale sull'ascellare media, deborda dall'arcata costale in basso ed occupa tutti i 2/4 esterni del quadrante addominale superiore S. e parte del quadrante addominale inferiore S., adagiandosi, fino a 2 cm. sotto la spina iliaca ant. super. S. nella fossa iliaca S. Ha margine regolare e duro, con profonda incisura mediale, mediana, è quasi fissa essendo poco spostabile, sia durante le escursioni respiratorie del diaframma che per mezzo di manovre manuali. La palpazione sull'organo provoca leggero dolore.

Arti: notevole la colorazione bruna della pelle dei malleoli tibiali: a carico del malleolo S. si nota una escara cutanea asciutta, ricoperta di crosta del dm. di 1 1/2 cm., a fondo torpido e poco sanguinante.

Decorso. — Date le estremamente gravi condizioni di anemia presentate dalla p., subito dopo il suo ingresso in clinica, viene iniziata una terapia di sostegno con numerose trasfusioni (complessivamente 9 tra il 9 dicembre 1932 e il 26 gennaio 1933). Vennero trasfusi tutte le volte fra 400 e 1000 cc. di sangue per un complesso di cc. 6250. Contemporaneamente s'instaurava cura medicamentosa antianemica con somministrazione quotidiana di estratti epatici, di Fe e Cu per os ed antiluetica con iniezioni intramuscolari di Neo I. C. I. (tot. di gr. 1,95 al 6 gennaio 1933).

Le condizioni della malata andarono lentamente migliorando, scomparendo lentamente il pallore, lo stato di subedema, diminuendo le dimensioni del cuore che il 10-I-1933 aveva all'ortodiagramma i seg. diametri: L. 14,6 D. m. d. 4, 9. D. m. s. 9, 8. L'azione cardiaca si regolarizzò (polso 68) e il soffio che si percepiva durante la sistole su tutta l'aia cardiaca diminuì d'intensità e si fece dolce ed ascoltabile solo alla punta ed alla regione mesocardiaca.

Conteggi dell'emoglobina e dei gl. rossi regolarmente eseguiti subito dopo ogni trasfusione e immediatamente prima della successiva dimostravano però sempre la presenza di un intenso processo anemizzante che nel giro di tempo brevissimo intercorso fra le due trasfusioni tendeva ad un rapido abbassamento dei valori ematici ottenuti con la trasfusione.

Si mantenne costante durante tutto questo periodo l'ipertermia costituita da una febbricola irregolarmente remittente, non accompagnata da alcuna sensazione soggettiva particolare. L'appetito si andava facendo migliore, l'alvo rimaneva sempre piuttosto stitico. Nessun episodio emorragico, non glossite nè altri disturbi nella sfera digestiva.

Il 12-I-1933 la p. si dimostrava in condizioni generali ed emocitometriche discrete (v. es. sangue) e venne concretato l'intervento chirurgico. Per saggiare la contrattilità della milza si praticò una iniezione sottocutanea di un milligrammo di adrenalina. Con nostra grandissima sorpresa e contro ogni logica aspettativa l'iniezione di adrenalina scatenò un incidente di altissima gravità e drammaticità, a causa del quale per molte ore noi stemmo in gravissima apprensione per la sorte della nostra malata: l'incidente lasciò inoltre un lungo strascico di conseguenze; 15 minuti dopo l'iniezione infatti, mentre obbiettivamente si costatava già una notevole diminuzione di volume della milza comportante circa la metà della parte dell'organo debordante dalla arcata costale, la p. cominciò ad accusare vivo senso di malessere, intensa dispnea. Pochi minuti dopo perdeva la coscienza e veniva colta da vomito alimentare e da convulsioni generali, dapprima

toniche (completo opistotono) e successivamente toniche e cloniche a carico di tutta la muscolatura del corpo. L'episodio convulsivo durò circa un'ora e cedette ad un profondo sopore in cui la p. rimase per altre 15 ore circa. La temperatura salì di colpo a 40°,9, il polso a 150 per decrescere quindi a scaglioni, fino alle condizioni preesistenti all'incidente, nel corso di 3 giorni e mezzo.

Ripresa conoscenza più di 15 ore dopo l'iniezione, la p. continuò ancora per 4-5 giorni ad accusare oltre ad un profondo senso di nausea, una intensa cefalea ed un vivo dolore e rigidità nucale. All'incontinenza di feci ed urine manifestatasi nella prima ora dell'incidente successe stipsi ostinata e anuria paralitica per cui si dovette procedere al cateterismo che dette esito, alle 15 del dì successivo a quello dell'iniezione, a 850 cc. di urina. Nelle urine si costatò, per 8 giorni albuminuria (mx 3 ‰) e cilindri jalini. La milza 3 ore dopo l'iniezione di adrenalina aveva ripreso il suo precedente volume.

Essendosi lentamente ristabilita, pur essendo di nuovo scaduta nelle condizioni ematologiche (prima dell'incidente (11-I-33): Hb. 52, G. r. 5.000.000, V. gl. 0,52, forme nucleate 4.800; dopo l'incidente, ed avendo nuovamente ricevuto una trasfusione di 800 cc. (1-II-33): Hb. 65, G. r. 3.200.000, V. gl. 1, forme nucleate 9.000), il 2 febbraio 1933 fu sottoposta ad atto operativo (R. Clinica Chirurgica, operat. prof. Alessandri).

L'atto operativo condotto in anestesia generale, mediante incisione laparatomica trasversale mise in evidenza una grossa milza che raggiungeva la spina iliaca anteriore superiore con zone di perisplenite sulla faccia esterna e inferiore, aderente parzialmente al mesocolon ed al colon discendente. Dissezionate le aderenze, l'organo venne esteriorizzato e, previa legatura e sezione dei vasi dell'ilo, venne asportato. In corrispondenza dell'ilo splenico esistevano 3 piccole milze succenturiate che vennero lasciate in sito. Il fegato di aspetto assolutamente normale era pure notevolmente aumentato di volume.

La milza asportata pesava gr. 1.800.

Il decorso post-operatorio fu completamente normale e la p. dopo dieci giorni ritornò in Clinica Medica sotto la nostra osservazione.

Dopo l'atto operativo non ricevette più alcuna trasfusione, fu però sempre sottoposta a terapia antianemica con somministrazione di preparati di ferro e di fegato; le condizioni generali si mantennero buone, anzi andarono progressivamente facendosi migliori.

Alla splenectomia non seguì una completa scomparsa della febbricola preesistente all'atto operativo. 20 giorni dopo la splenectomia comparve una leggera tinta itterica delle sclere: la R. di Van den Berg sul siero di sangue risultò positiva diretta pronta; si costatarono pigmenti biliari nelle urine; le feci divennero acoliche; al fegato non si mise in evidenza nulla di nuovo. L'ittero durò, leggero, una decina di giorni e scomparve completamente.

Persisteva con la febbricola una evidente ipertrofia delle tonsille con cripte sempre ripiene di essudato poltaceo. Per questo la p. venne il 12 marzo 1933 operata di tonsillectomia totale bilaterale (R. Clinica oto-rino-laringoiatrica). Dopo questa operazione la p. non divenne immediatamente apirettica ma essendo ormai in buone condizioni generali il 29 marzo 1933 lasciava la nostra Clinica. Al momento edll'uscita l'esame obbiettivo dava solo un leggero aumento del fegato che debordava di un paio di cm. dall'arcata costale, e la presenza al cuore di un leggero soffio sistolico che non si diffondeva al di fuori dell'aia cardiaca. I diametri cardiaci sia percussoriamente che radiologicamente apparivano normali. L'ulcerazione malleolare era pure scomparsa.

Rivediamo la p. il 17-VIII ed il 27-X-1933: accusava soggettivamente benessere completo; dichiarava di essere completamente apirettica e di aver avuto nuovamente comparsa delle regole mestruali scomparse all'inizio della malattia (1° luglio); presentava obbiettivamente ambo le volte, la seconda però un po' meno della prima, un leggerissimo pallore con tinta subcianotica delle labbra e delle unghie; condizioni generali di nutrizione buone; nulla all'apparato respiratorio; cuore nei limiti normali con presenza di un lieve soffio sistolico che si udiva solo alla punta ed all'area mesocardiaca; all'addome nulla di notevole; diminuzione della micropoliadenia. Abbiamo rivisto ulteriormente la p. (26-III-1934). Essa dichiarava di star benissimo, confermava di non aver più avuto febbricola, e ciò in base a prolungata e accurata termometria, di aver avuto ricorrenze mestruali normali, seppure un po' scarse.

L'esame obbiettivo dava un leggero pallore generale della cute, la presenza di una impurità del primo tono cardiaco alla punta ed il fegato appena debordante dall'arcata

costale e di caratteri normali. Assenza quasi completa di tumefazioni ghiandolari linfatiche. Si notava questa volta un notevole sviluppo delle mammelle e dei peli del pube ed ascelle. Oltre alle terapie chirurgiche su elencate va notato che nel corso dei 15 mesi in cui la p. fu sotto il nostro controllo essa seguì una terapia antiluetica consistente in due serie di arsenobenzoli, per via intramuscolare, in 12 iniezioni di bismuto (l'ultima 3 mesi fa) ed ultimamente di 45 frizioni mercuriali; fece inoltre continuamente uso di preparati di ferro, fegato e sieri di cavallo emopoietici per bocca.

Ricerche di laboratorio. — Esame delle urine: L'8-XII-1932: tracce di albumina e di indacano; intensa urobilinuria. Negativa la ricerca della proteina di Bence-Jones. Sedimento: negativo.

In seguito, e fino all'incidente successivo all'iniezione di adrenalina che ebbe per conseguenza 8 giorni circa di albuminuria, urine normali.

Solo scarsa presenza di pigmenti biliari fra il 20 ed il 28-II-1933.

Sieroagglutinazione per il tifo, paratifi, maltese: negative.

Emocultura: più volte praticata fu sempre negativa.

R. di Wassermann-Meinicke-Kahn: più volte praticate furono sempre nettamente negative.

Bilirubinemia: sempre normale.

Studio del ricambio emoglobinico: (media dei g. 8-9-10 dicembre 1932).

Bilina eliminata nelle 24 ore U. Terwen 127.

Indice emolitico 2,5.

Esami radiologici: si esplorò in epoche diverse l'apparato respiratorio, il centro circolatorio, l'apparato sceletrico.

A carico dei polmoni nulla di notevole fu mai riscontrato. Il cuore il 10-XII-1932 si presentava radiograficamente notevolmente ingrandito, debordante a destra e con punta rialzata. I contorni erano dati da 2 linee curve convesse, ininterrotte. I diametri erano: l. cm. 16,1; md. 6,2; ms. 11,6.

Il 10-V-1933 erano così ridotti: l.14.16; md. 4.9; ms. 9.8.

Il 21-V-1933 la figura cardiaca rientra nei limiti normali.

A carico dell'apparato scheletrico non si sono mai rivelati segni che si potessero riferire a lesioni ossee sia diffuse che circoscritte nè particolari alterazioni a carico delle zone metafisarie.

Quadro ematologico: 1. Elementi della serie rossa.

a) Modificazioni a carico degli elementi maturi: il loro numero inizialmente bassissimo (1.150.000 l'8-XII-1933) sale dopo le numerose trasfusioni ad un livello normale (5.170.000, il 10-I-1933) per nuovamente discendere e stabilirsi dopo la splenectomia e fino a questi ultimi tempi ad una serie di valori leggermente inferiori alla norma (fra i 4 ed i 5 milioni).

Il contenuto di emoglobina (Sahli), dalla cifra bassissima del 17 % dell'8-XII-1932, non è mai salito oltre il 65 %.

Il valore globulare ha sempre oscillato al disotto dell'unità fra i valori estremi di 0,79 e di 0,44.

Alterazioni morfologiche degli eritrociti sono state sempre presenti seppure progressivamente meno intense. Inizialmente non v'era quasi emazia di forma e di aspetto normale. L'alterazione prevalente era costituita da una intensa poichilocitosi cui si associava notevole ipocitocromia e forte anisocitosi con presenza sia di micro che di macrociti. Numerose emazie presentavano policromatofilia del protoplasma e molti eritrociti sia ortocromatici che policromatofili contenevano fine punteggiatura o grossolane granulazioni basofile. Rare forme megalocitiche furono riscontrate fino alla fine di febbraio 1933. Notevole sempre il numero delle emazie con sostanza granulo-filamentosa.

Le alterazioni di forma e di colorazione degli eritrociti maturi suddescritte andarono progressivamente diminuendo fino all'ultimo esame (28-III-1934) in cui si osservò ancora aniso e poichilocitosi di modico grado aggiunte a ipocromia ed assenza di policromatofilia e basofilia.

Mai si riscontrarono corpi di Cabot: per contro furono sempre osservati presenti i corpi di Jolly che, nel numero anche di tre o quattro per una sola emazia, andarono au-

mentando notevolissimamente dopo la splenectomia tanto che nell'ultimo esame essi erano presenti in circa il 20 % degli eritrociti.

b) Modificazioni a carico degli elementi immaturi. Numericamente andarono aumentando fino alla metà di luglio 1933; sono progressivamente diminuiti nelle due tappe successive di osservazione.

Vanno a loro carico distinte due fasi: l'una fino alla fine di febbraio 1932 in cui il loro grado di immaturità arrivava fino al proeritroblasto di cui qualcuno raro dimostrava con evidenza il fenomeno paradosso di Ferrata. La maggior parte degli elementi nucleati in questa fase era costituita da eritroblasti policromatofili o anche basofili, una piccola parte era costituita da eritroblasti ortocromatici. Erano presenti, assai rari, anche elementi della serie megaloblastica, generalmente megaloblasti basofili o policromatofili. Numerose emazie nucleate presentavano nucleo in picnosi, in disgregazione; non erano rare le forme di eritroblasti con segni di divisione nucleare diretta: rarissime forme di

a *b*

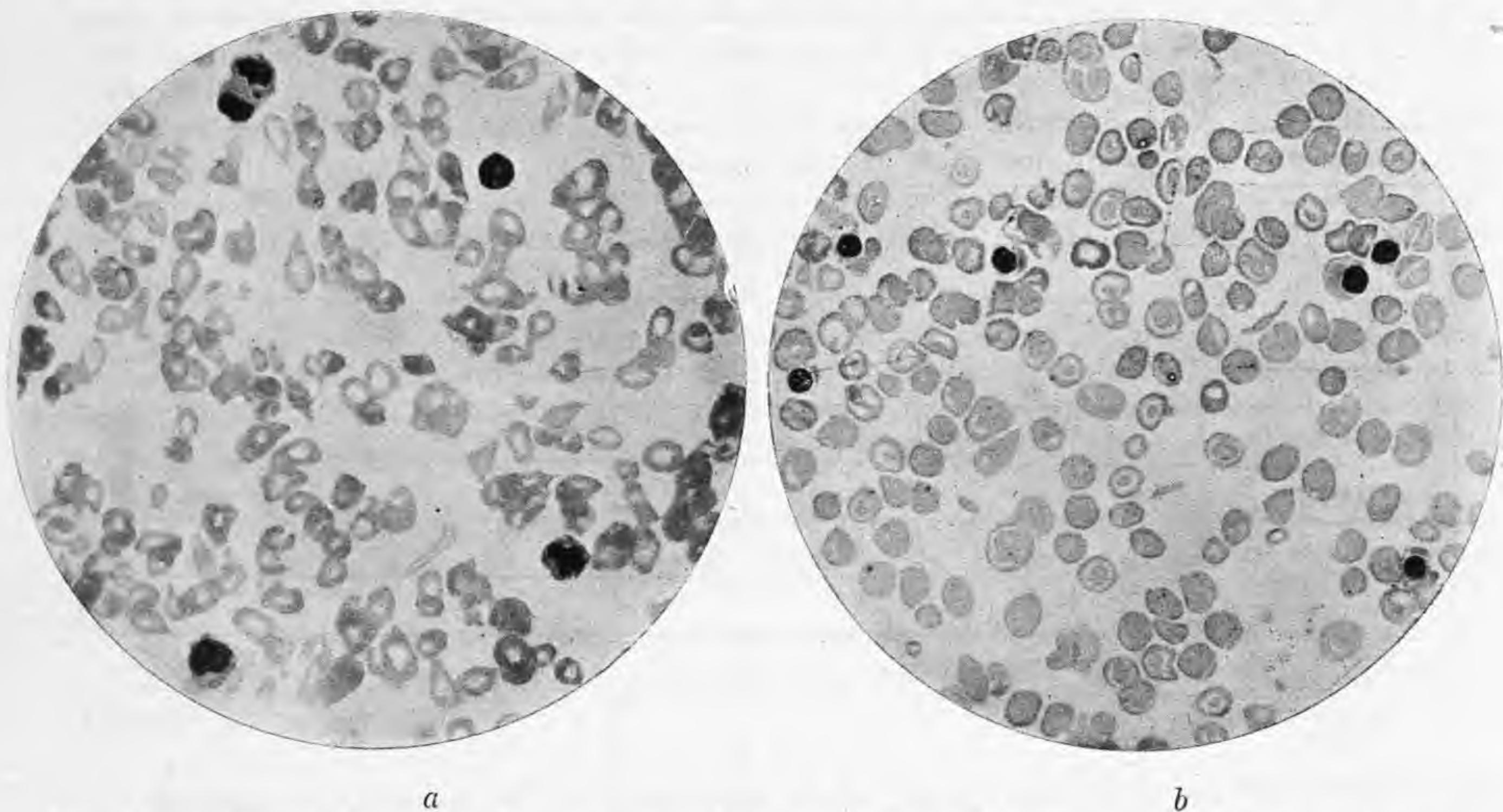



Fig. 1. — Microfotografie di sangue, col. May - Grünwald - Giemsa, obb. immersione. In *a*) esame di sangue dell'8-XII-1932: intensa aniso- e poichilocitosi, anisocromia. In alto a destra un linfocito; a sinistra in alto e in basso tre eritroblasti policromatofili; in quello superiore si osserva una cariocinesi. In *b*) esame di sangue del 17-VII-1933: alterazioni dei gl. rossi meno intense che nella figura precedente. Intensa normoblastosi ortocromatica.

cariocinesi nelle loro varie forme evolutive. Evidenti pure i fenomeni di carioressi nucleari e di espulsione del nucleo.

Nella *seconda* fase e cioè fino all'ultimo esame praticato, si aveva un sempre maggior predominio delle forme eritroblastiche ortocromatiche, con progressiva scomparsa delle forme proeritroblastiche e megaloblastiche, e riduzione degli eritroblasti policromatofili e basofili.

Non si sono ultimamente più riscontrate forme con carioressi nè con divisione nucleare. Nell'ultimo esame la maggior parte degli eritroblasti aveva nucleo intensamente picnotico.

Serie bianca: *Alterazioni quantitative*. — Il numero dei leucociti (ottenuto detraendo dalle cifre globali ricavate alla camera di conteggio, le cifre corrispondenti in globuli rossi nucleati calcolate sul valore percentuale che questi elementi numericamente raggiungono nella formula ematica) è andato da un valore iniziale di 9.700 (8-XII-1932) aumentando successivamente a 17.000 (23-II-1933) e quindi ha oscillato fra i 24, 30, 15-30 mila elementi per mmc. fino ad oggi. Nel calcolo percentuale dei diversi componenti la

Data	Hb.	G. R.	V. G.	Forme nucleate Totali per mmc.	Forme nucleate Serie rossa per mmc.	Emoistioblasti	Emocitoblasti	Cellule endoteliali	Cellule linfocitoidi	Mieloblasti	Promielociti	Mielociti	Metamielociti	Granulociti neutrofili	Granulociti eosinofili	Granulociti basofili	Linfoblasti	Linfociti	Monoblasti	Monociti	Megaloblasti	Proeritroblasti	Normoblasti	Anisocitosi e poichilocitosi (Annotazioni)
8-XII-1932	17	1.500.000	0.77	12.700	2980	1	1	1	2.5	1.5	4.5	1	3	20	6	3	9.5	16.5	2	5	1.5	0.5	21.5	Intense
15-XII-1932	24	1 890 000	0.65	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	(Dopo 48 ore da una trasfusione di 800 cc.)
19-XII-1932	30	2.230.000	0.68	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Intense
10-I-1933	52	5.170.000	0.50	4.800	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(Dopo compl 5150 cc. di trasf.)
17-II-1933	62	4.200.000	0.71	22.000	2900	1	0.5	6.5	3.5	—	—	2.5	—	22.5	6.5	1.5	9.5	21.5	5	7	2	6.5	5	(15 gior. dopo splenectomia)
23-II-1933	65	4.160.000	0.79	25.400	8000	0.5	2	1.5	1.5	—	—	1.5	—	10	2.5	2.5	14	25		5	1.5	1.5	29.0	Intense
2-III-1933	62	4 300.000	0.72	19.000																				
20-III-1933	52	3.200.000	0.80	54.000	29700	—	—	—	—	—	—	0.5	—	15	4	—	—	22	—	3.5	—	—	55	Intense
11-IV-1933	53	4.850.000	0.54	126.000																				(10 gior. dopo tonsillectomia)
20-V-1933	46	4.090.000	0.56	164.000																				
17-VII-1933	45	4.960.000	0.44	115.000	84500	—	—	—	—	—	—	0.5	0.5	8	3	0.5	—	12	—	2		—	73.5	Meno intense
27-X-1933	57	4 700.000	0.60	64.000	49000	—	—	—	—	—	—	0.5	—	8.5	1	—	—	13	—	—	—	—	76.5	Id.
28-III-1934	60	4.300.000	0.70	71.000	41200	—	—	—		—	—	—	—	18	3	0.5	—	16.5	—	4	—	—	58	Scarse

serie bianca si è notata sempre una relativa linfocitosi, mentre i monociti hanno mantenuto valori di poco aumentati.

Alterazioni qualitative. — Nei primi tre mesi di osservazione e particolarmente nel primo esame, si sono notati in circolo elementi immaturi della serie granulocitica situati assai profondamente nella scala ontogenetica: erano infatti rappresentate tutte le forme immature dai metamielociti, ai mielociti, ai promielociti, ai mieloblasti e persino agli emocitoblasti.

Nei granulociti a maturazione molti dimostravano presenza nel protoplasma di granulazioni grossolane del tipo che comunemente viene indicato come granulazioni tossiche. Esisteva inoltre una netta anisocitosi con presenza di molti granulociti piccoli.

Le forme immature sono andate vieppiù diminuendo di numero fino ad essere completamente assenti nell'ultimo esame.

Fra gli elementi della serie linfoadenoide nei primi esami molti se ne notarono con carattere di giovanilità avendosi presenti numerosi prolinfociti e anche un discreto numero di linfoblasti: molte forme linfocitarie grandi presentavano nel protoplasma granulazioni azzurrofile. Successivamente anche gli elementi immaturi di questa serie sono scomparsi.

A carico della serie monocitaria nei primi esami si notarono degli elementi giovani difficilmente distinguibili da cellule istioidi mentre altri, con tipico nucleo a bozze, presentavano l'aspetto delle cellule di Rieder. Erano presenti solo nei primi esami e per quanto in quantità scarsa degli emoistioblasti oltre ad alcune rare cellule di tipo endoteliale.

Serie piastrinica. — Le piastrine si sono mostrate sempre in numero pressochè normale (fra i 180 e i 250 mila elementi per mmc.); ebbero un transitorio aumento dopo la splenectomia (fino a 400.000) durato pochi giorni. Non si notarono alterazioni di forma o di volume (aniso e poichilopiastrinosi) nè modificazioni qualitative rappresentate da forme immature.

Le prove di resistenza globulare eseguite su campioni di sangue preso dalla vena dava il 10-XII-1932: per il sangue intero R. Mx. 0,28, R. Mn. 0,44; per il sangue deplasmizzato R. Mx. 0,28, R. Mn. 0,46.

Le prove emogeniche (p. del laccio, del martello, di Koch, ecc.) erano negative.

Il tempo di coagulazione e di retrazione del coagulo, e il tempo di emorragia erano normali.

Prima di passare alla discussione delle possibilità diagnostiche risultanti dalla complessiva osservazione obbiettiva e dal decorso, credo opportuno considerare alcuni dei fatti sintomatologici più importanti sia nel loro aspetto che nella rispettiva evoluzione.

Noi ci troviamo di fronte ad una sindrome anemica intensa, probabilmente cronica e subacutamente riacutizzata, con epatosplenomegalia e febbre, accompagnantesi a sintomi a carico del centro circolatorio, sindrome che nel corso della nostra osservazione ha successivamente cambiato di aspetto.

Uno degli aspetti che venne sottolineato nell'esame obbiettivo della nostra malata è quello riguardante alcune particolarità morfologiche costituzionali ed il loro successivo variare, cioè da un lato la leggera disarmonia di sviluppo esistente fra gli arti ed il tronco e l'aspetto infantile e leggermente mongoloide del volto, dall'altro lo scarso sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

Quest'insieme dava il quadro di un leggero ipoevolutismo somatico nell'ambito di una insufficienza ormonale ovarica, temporaneamente documentata anche dalla mancanza delle mestruazioni che erano sospese dall'inizio della malattia.

Richiamandomi al quadro degli infantilismi, per i cui dettagli rimando alla trattazione fattane dal mio Maestro (Frugoni: *Lezioni*, pag. 466); è ad esso

che devo ascrivere il suaccennato insieme di dismorfie e disfunzioni costituzionali, e precisamente all'infantilismo di tipo Lorain. Infantilismo di cui nella nostra p. dobbiamo dire esservi solo poche ma certe stigmate quali l'aspetto, relativamente all'età, infantile del viso, il tronco corto rispetto agli arti, i quali invece, specie gli inferiori, erano lunghi e sottili, il bacino e lo sterno di tipo pure infantile lo scarsissimo sviluppo delle ghiandole mammarie e del sistema pilifero alle ascelle ed al pube. Questo complesso col migliorare delle condizioni generali e dopo la splenectomia variò in modo sensibilissimo ed infatti vedemmo gradualmente ricomparire le mestruazioni, svilupparsi il seno ed i capezzoli, aumentare notevolmente i peli al pube ed alle ascelle, mentre il viso della p. assumeva il tipo di espressione adulta. D'altro lato l'aumento di statura verificatosi in questi ultimi quindici mesi, è più a carico del tronco che degli arti, in ciò capovolgendosi completamente la situazione costituzionale che precedentemente alla nostra osservazione esisteva.

Emopatia e splenomegalia erano posti dal mio Maestro a base dell'ipoevolutismo di tipo Lorain, da egli descritto nel luogo citato, orbene qui a riprova della fondatezza di tale ipotesi noi abbiamo visto che all'asportazione di una milza splenomegalica fin dalla infanzia e al migliorare di una grave sindrome emopatica si ha avuto un rapido ritorno dello sviluppo somatico al tipo normale e la comparsa dei caratteri sessuali secondari, a riprova che fra funzione ovarica e splenomegalia ed emopatia eravi un antagonismo che venne rimosso coll'allontanamento di una e l'attenuazione dell'altra di queste due ultime condizioni.

La curva termica non ha avuto alcun decorso caratteristico, essendosi presentata all'inizio della nostra osservazione come una febbre continua di modica entità (38°) che in pochi giorni si è trasformata in una febbricola quotidiana, remittente per lo più al mattino. Essa scomparve definitivamente lungo tempo (2 mesi) dopo la tonsillectomia e nel corso di un'intensa cura salvarsanica. Essa non si differenzia da una comune febbricola quale può aversi nel corso di malattie croniche le più svariate, da infezione o no: è notevole il fatto che essa è andata diminuendo col migliorare della sindrome ematologica ed è definitivamente scomparsa solo quanto, dopo il 2° atto operativo, si riuscì a portare a fondo un'intensa cura antiluetica.

Nei riguardi dell'epato e splenomegalia i fatti da notarsi sono i seguenti: il fegato andò lentamente riducendosi di volume, fino ad avere dimensioni normali dieci mesi dopo l'inizio della terapia. Esso, obbiettivamente al momento dell'atto operativo, aveva aspetto esterno e consistenza normali. Vedremo più innanzi come possono essere interpretati questi fatti.

La milza in tutto il tempo in cui fu sotto la nostra osservazione non cambiò fondamentalmente di carattere. Essa subì una notevolissima e temporanea riduzione di volume solo in seguito ad iniezione di adrenalina. È logico che il tumore splenico per potersi così intensamente ridurre dovesse presentare due condizioni e cioè, l'una che l'organo avesse mantenuto in pieno, nonostante l'ingrandimento cui era andato incontro, le sue normali proprietà contrattili e l'altra che esso fosse ripieno di sangue, sangue che, in seguito alla contrazione, dai seni venosi si era riversato nel circolo generale.

E a proposito del sangue stagnante nella milza va fatta qui una particolare considerazione in rapporto al fenomeno clinico cui la splenocontrazione pre-

cedette e che consistette in un quadro, sinteticamente, rappresentato da convulsioni, cianosi, iperpiressia e successivo stato comatoso.

Abbiamo visto che la milza chirurgicamente asportata e piena di sangue non pesava più di 1800 gr.; ora se in seguito all'iniezione di adrenalina il suo volume parve ridursi di circa un terzo si deve ammettere che non più di 400-600 cc. di sangue si sono riversati nel circolo generale. È possibile che la sola immissione, sia pur brusca (nel corso di 5-10 minuti) di una tale quantità di sangue in circolo, determinando uno stato di momentanea pletora, abbia determinato tutta la sindrome? Tale sindrome ebbe inoltre più che i caratteri di una pletora quella di una vera intossicazione acuta della cui presenza fanno testo la improvvisa ed altissima ipertermia, lo stato di sopore che seguì al fenomeno convulsivo, l'alterazione della funzione renale a cui carico trovammo albuminuria che durò parecchi giorni.

Va notato che la p. era già più volte stata sottoposta a grandi trasfusioni di sangue che per la entità delle quantità trasfuse (800-1000 cc.) e per la rapidità con cui le trasfusioni spesso si fecero (15-20 minuti) avrebbero potuto benissimo costituire un fenomeno di sovraccarico non meno intenso di quello che ne venne per lo scarico nel circolo generale del sangue splenico. Orbene alle trasfusioni, anche a quelle più rapidamente condotte e maggiori per quantità trasfuse, nessun fenomeno spiacevole fece mai seguito. D'altra parte è cosa nota come assolutamente innocua risulta l'iniezione di adrenalina con conseguente splenocontrazione ed immissione in circolo del sangue splenico nei portatori di splenomegalia e ittero emolitico costituzionale, tanto che in questi malati si ricorre a questo artificio per risparmiare nel corso dell'atto operativo, allorchè si pratica la splenectomia, il sangue splenico, che così viene, prima dell'asportazione dell'organo, ritornato al circolo generale.

Per spiegare l'accaduto credo si possano mettere innanzi due proposizioni: 1) che la milza abbia realmente espresso contraendosi un sangue abnormemente denso in globuli rossi che ha notevolmente aumentato la viscosità del sangue circolante: di qui lo stato di pletora, specie a carico del sistema nervoso centrale, tanto più grave in quanto la contrazione post-adrenalinica del lume capillare generale diminuiva proprio nel momento di maggior bisogno il volume del letto circolatorio; 2) che il sangue splenico conteneva particolari sostanze tossiche o degli agenti infettivi i quali una volta immessi nel circolo determinarono l'iperpiressia, le notate alterazioni degli organi parenchimatosi, le turbe nervose, ecc. Non credo con questa supposizione di arrischiare nulla di azzardato quando è cognizione largamente comprovata che con la fuoriuscita di contenuto sanguigno dalla polpa splenica in seguito alla contrazione della milza da iniezione di adrenalina si può avere spesso la comparsa in circolo di agenti infettivi raccolti nella milza stessa capaci talora di provocare l'accesso febbrile (come p. e. può succedere per il pl. della malaria, nelle splenomegalie malariche o per gli streptococchi, nell'endocardite lenta (Tannhauser). Purtroppo la preoccupazione per la sorte dell'ammalata al momento dell'incidente non ci consentì ricerche che avrebbero forse potuto far luce anche sulla patogenesi dell'incidente stesso.

Per quel che riguarda i caratteri anatomici ed istologici della milza v'è un divario fra quanto si è riscontrato all'esame esterno ed allo studio istologico delle sezioni in vari punti praticate, e ciò che si avrebbe atteso in relazione al quadro ematologico periferico.

Bisogna qui dire che nell'osservazione che precedette l'atto operativo si ricercò insistentemente con la palpazione della superficie del viscere attraverso le pareti addominali la eventuale presenza di ineguaglianze della superficie stessa che potessero essere dovute alla presenza di noduli gommosi. Ad onta della negatività della R. di Wassermann, in base alla notizia anamnestica della sifilide paterna, relativamente recente prima del matrimonio, era giustificato il sospetto di poter essere in presenza di una di quelle forme di anemia grave con splenomegalia che non sono uno dei reperti più rari della lues ereditaria e verso cui già i medici curanti si erano orientati nella prima infanzia della nostra p.

L'esame clinico fu in questo senso completamente negativo.

All'esame diretto del pezzo operatorio, questo presentava sulla sua faccia esterna delle larghe chiazze fibrose interessanti la capsula splenica, alcune del dm. di 1, 1 1/2 cm. a contorno irregolare, una al centro circa della faccia esterna di forma ovalare a contorno leggermente irregolare col dmr. massimo longitudinale della lunghezza di circa 2 1/2 cm. e quello trasverso di 1 1/2 cm. Alla sezione nella sua parte media questa chiazza risultava di sezione lenticolare con altezza massima di circa 4 mm.; al taglio, di consistenza dura coriacea; la chiazza era tenacemente aderente alla polpa splenica sottostante.

In conclusione si trattava di un intenso processo di perisplenite, di cui facevano testo oltre l'ispessimento, in certi punti come in quelli descritti veramente straordinario, della capsula anche le numerose aderenze che operatoriamente dovettero essere rimosse. Qusti esiti infiammatori della capsula splenica da soli non potevano essere di eccessivo giovamento alla diagnosi, non presentandosi essi in maniera differente da quanto si può osservare in tumori splenici cronici della più varia origine siano essi da localizzazione infettiva o parassitaria ad agente noto (p. e. malaria cronica) come pure in splenomegalie croniche criptogenetiche. Se non che l'esame dell'organo in sezione e sui preparati istologici variamente colorati, fa connettere la sclerosi della capsula ai fenomeni riscontrati a carico di tutto l'organo.

Esame istologico della milza. — A piccolo ingrandimento si ha anzitutto l'impressione di una notevole congestione e di una uniforme iperplasia con sclerosi diffusa della polpa. Dalla capsula notevolmente ispessita, fibroide, partono grosse travate connettivali che si approfondiscono in varie direzioni. I follicoli normali come numero sono un po' ridotti di volume rispetto alla polpa: a forte ingrandimento e con le colorazioni speciali non si scorgono in essi alterazioni particolari all'infuori di un modico ispessimento del reticolo, subito attorno all'arteriola centrale, non tale però da potersi parlare di fibroadenia ed un lieve ispessimento con ialinosi delle tuniche interne del vaso stesso. Per il resto in quasi tutti esiste un normale centro germinativo, normali essendo le proporzioni fra questo e l'alone linfatico. Nella polpa, capillari e seni venosi sono assai dilatati e pieni di sangue, talchè è netto il disegno dei cordoni di Billroth, fra di loro così distanziati. Anche a forte ingrandimento non è possibile cogliere segni di metaplasia mieloide o focolai eritropoietici; l'iperplasia si compie a carico dei normali costituenti della polpa fra i quali si nota una certa abbondanza di larghi elementi tipicamente endoteliali, di splenociti e di plasmacellule, mentre piuttosto rari sono gli eosinofili ed assenti i megacariociti. Se qualche raro elemento di tipo eritroblastico è possibile trovare esso è nell'interno dei seni venosi. Non si vedono macrofagi globuliferi o pigmentiferi, nè segni di degenerazione amiloide.

In conclusione quindi il quadro di un semplice tumore di milza cronico con trasformazione connettivale oltrechè della capsula anche del reticolo della polpa e del reticolo periarteriolare di alcuni follicoli; iperplasia dei normali

costituenti della polpa, congestione vasale a tipo angiomatoso, assenza di qualsiasi segno di trasformazione mieloide.

Eravi dunque una splenomegalia che per i suoi caratteri si differenziava nettamente da alcuni tipi di iperplasia della milza, la cui esistenza nel nostro caso avremmo potuto sospettare.

Nessun carattere in comune si aveva cioè con le splenomegalie che si osservano nell'ittero emolitico le quali sono caratterizzate in genere dalla presenza di una capsula non mai molto ispessita o fibrosa, da aumento della polpa per effetto di una congestione diffusa dipendente non da un ristagno nei vasi, come nel nostro caso, ma da un ingorgo extravasale di globuli rossi, occupanti le maglie dei cordoni di Billroth, mentre i seni venosi appaiono vuoti di sangue e compressi. Si differenziava inoltre da queste splenomegalie emolitiche per la mancanza di attività fagocitaria verso globuli o pigmento ematico, per l'assenza di accumuli extracellulari di pigmento di aspetto ematico, ed ancora e principalmente per la presenza della sclerosi diffusa.

Non rientrava infine nel quadro istologico che si osserva comunemente nella anemia splenica mieloide degli adulti (splenomegalia con anemia a tipo leuco-eritremico) con cui il nostro caso aveva dal lato ematologico molti punti di contatto, dato che in questa sindrome le principali alterazioni si riassumono oltrechè nella scomparsa dei follicoli nella neoformazione mieloide che invade tutta la milza, analogamente a quanto si ha nelle splenomegalie infantili della malattia di v. Jaksch-Luzet o anemia splenica pseudo-leucemica infantile.

Restano a considerarsi due ultime possibilità e cioè da un lato la splenomegalia fibroademica Bantiana, dall'altro la splenomegalia luetica.

La milza sia esternamente che nelle varie sezioni di taglio che sui preparati istologici non rivelò la presenza nè di gomme voluminose affioranti sulla capsula splenica nè di gomme miliariche periarteriose. Si sa però che la lesione specifica può completamente mancare nella splenomegalia luetica cronica quando questa risulti costituita da lesioni diffuse a tipo sclero-fibroso interstiziale e che negli stati terziarii e specie nell'eredolue tardiva il quadro anatomo-patologico può essere il più vario, il più delle volte rappresentato da una trasformazione connettivale a carico della capsula, delle trabecole e del reticolo della polpa con atrofia delle cellule dei cordoni e dei follicoli. Spessissimo inoltre si notano segni di endo- e periarterite con sclerosi centrale periarteriolare di follicoli. In questi casi la diagnosi differenziale con la milza fibroadenica Bantiana risulta estremamente difficile, tanto che mentre alcuni autori (Bastai) fanno differenza fra l'uniforme alterazione del reticolo e la regolarità d'intensità e distruzione nelle varie parti dell'organo delle lesioni sclerotiche della milza bantiana, e le più grossolane modificazioni patologiche della splenomegalia luetica, la maggior parte degli studiosi oggi riconosce la strettissima affinità morfologica dei due processi i quali, specie allorchè si tratta di splenomegalie luetiche d'antica data, praticamente si identificano. Senonchè nel nostro caso mentre si trattava di un tumor di milza contrattile (e la m. Bantiana è dura ed insensibile all'adrenalina), la trasformazione fibrosa dell'organo non era nè tanto progredita come nella splenomegalia Bantiana nè presentava palesemente accentuati quei particolari caratteri a carico dello stroma centrale del follicolo che valgono alla milza del m. di Banti la designazione di fibroadenia.

Rientravamo perciò nella categoria delle sclerosi spleniche interstiziali con scarsi o addirittura assenti caratteri di specificità fra le quali vengono assegnati anche alcuni stadi delle splenomegalie luetiche croniche.

***

Se prendiamo ora in esame il quadro ematologico periferico presentato dall'ammalata, dobbiamo distinguere due fasi e cioè l'una dall'inizio della nostra osservazione ai primi di marzo 1933, e l'altra successiva a questa data. Nella prima fase stessa vanno pure distinti due tempi di cui il primo è quello che precedette ogni intervento terapeutico e in cui si osservava un'anemia fortissima per grande riduzione del numero delle emazie e dell'emoglobina, anemia cioè a carattere ipocromico (V. G. 0,77) di grado particolarmente intenso (G. R. 1.150.000), con segni di alterazioni degenerative a carico delle emazie (aniso e poichilocitosi) e presenza in circolo di elementi immaturi della serie rossa. Questi erano rappresentati da un lato da un numero elevato di eritroblasti sia ortocromatici che policromatici e basofili e da proeritroblasti, dall'altra da elementi megaloblastici: tutta la figliazione quindi del globulo rosso a cominciare dalle forme più profondamente situate nella scala genetica.

La presenza in circolo di tutti gli elementi più immaturi della serie rossa quali gli eritroblasti basofili, i proeritroblasti, gli emocitoblasti in orientamento eritroblastico, nonchè le alterazioni di tipo degenerativo stanno più che per una semplice reazione riparativa della serie rossa, per una vera e propria lesione dell'apparato eritropoietico che mentre si è orientato ad una iperfunzione di tipo fetale non riesce a portare a maturazione completa le cellule giovani tumultuosamente generate.

La presenza poi, se pur scarsa, di megalociti e di megaloblasti sia orto che policromatici, mentre dà una leggera impronta perniciosiforme alla sindrome ematologica, si deve interpretare come un risveglio dell'attività preepatica del tessuto emopoietico embrionale ed è un segno di più della grande intensità ed estensione del processo lesivo delle funzioni emopoietiche stesse.

Ma accanto a queste notevoli alterazioni quantitative e qualitative della serie rossa vanno poste anche quelle non meno importanti della serie bianca, qui consistenti più che nel modico aumento numerico, nella presenza di forme giovani sia a carico della serie granulocitica che monocitica e linfocitica.

Per la prima si riscontrano tutti i tipi intermedi di immaturità fra il polinucleato ed il mieloblasto, a carico dei polinucleati maturi si notava presenza di granulazioni tossiche e di anisocitosi; d'altra parte accanto a monociti maturi si trovarono monoblasti, forme con atipia nucleare, forme difficilmente differenziabili da cellule istioidi. Anche questi due gruppi di cellule avevano i caratteri dunque di un profondo disturbo evolutivo, contrassegnato dalla presenza in circolo di forme giovani con i massimi gradi di immaturità e di forme degenerative. Il fenomeno si doveva mettere in parallelo con quanto si osservava a carico della serie rossa: più gravi però a carico di questa serie essendo le alterazioni qualitative e quantitative talchè ciò che si aveva per il sistema granulocitico e monocitico appariva più come fenomeno concomitante, con analogia di caratteri, al fatto fondamentale, che caratterizzava la sindrome ematologica, costituito dalla eritropatia.

Complessivamente il quadro periferico ematico portava a desumere una profonda lesione del tessuto mieloide in quasi tutti i suoi componenti, vale a dire nelle funzioni eritrocitogena, monocitogena, granulocitogena, apparendo normale solo la piastrinogenesi.

Ciò che d'altra parte complica il quadro ematologico è la presenza sia di una relativa linfocitosi sia di numerose forme giovani della serie linfoide, dai prolinfociti ai linfoblasti, essendo anzi questi ultimi presenti in numero piuttosto rilevante, mettendo in evidenza con ciò anche a carico del sistema linfocitario i segni di una perturbazione funzionale con un ritorno di tipo embrionale simile a quella per il sistema mieloide.

In seguito alle trasfusioni e subito dopo la splenectomia il quadro ematologico periferico non cambiò se non per quello che riferivasi al numero delle emazie e al tasso della emoglobina: si vedeva per incontro un aumento degli elementi nucleati presi in blocco mentre persistendo invariato o quasi il numero percentuale delle forme eritroblastiche si osservava una prevalenza della serie linfoide su quella granulocitica. Della serie granulocitica invece cominciavano a scomparire le forme più immature rappresentate nella primissima fase dai mieloblasti e dai promielociti. E così per gradi si giunse a quella seconda fase ematologica di cui l'ultimo esame segnò il più avanzato grado di un fenomeno progressivo, consistente in un lento orientamento verso la normalità. Scompaiono definitivamente, dalla fine del marzo 1933, le cellule della serie emoistioblastica, gli elementi istioidi, le cellule di Rieder, le cellule immature della serie linfoide, mentre si vanno progressivamente facendo più esigui i percentuali di cellule immature della serie granulocitica, tanto che mentre nell'esame del 27-X-1933 si trovava solo un 0,5 % di mielociti nell'ultimo esame 28-III-1934, non si mettevano in esame più nemmeno dei metamielociti.

Altrettanto va segnalato a carico della serie monocitica che oltrechè tornare alla norma per i caratteri delle sue cellule, regrediva anche per il numero percentuale di esse.

A carico della serie rossa d'altra parte si andava notando un progressivo diminuire delle alterazioni degenerative delle emazie, mentre invece scomparivano del tutto i segni di compartecipazione megaloblastica e megalocitica già dai primi di marzo del 1932 e andava progressivamente aumentando il numero degli eritroblasti ortocromatici contemporaneamente alla scomparsa dei proeritroblasti e degli eritroblasti policromatici e basofili che nell'ultimo esame non erano quasi presenti.

Si è arrivati così ad una fase di anemia ipocromica di modico grado (Hb 60; G. R. 4,300.000; V. G. 0,70) con eritroblastosi ortocromatica, leucocitosi e linfocitosi relativa.

Se dai fatti su descritti vogliamo ora venire ad una sintesi, dal punto di vista puramente ematologico, ci troveremmo perplessi nel tentare di riunire in un solo concetto patogenetico le alterazioni ematologiche costatate (ci trovammo di fronte infatti, specie nelle prime fasi, ad un perturbamento profondo dell'ematopoiesi che si estendeva fino ai più bassi gradini della scala ontogenetica sia della serie eritrocitica che di quella monocitaria, granulocitica e linfocitica, (una non ben sicura astrazione facendo solo per quanto riguarda la piastrinogenesi) se non potessimo soccorrerci col concetto della prolivalenza evolutiva della cellula staminale emopoietica.

Ferrata ha da lungo tempo dimostrato che la cellula istioide o emoistioblasto, elemento indifferenziato, corrispondente alle cellule reticolo-endoteliali dei tessuti emopoietici e diffuso in tutti gli organi e tessuti, senza funzione citoematogena nella vita extrauterina può in determinate condizioni patologiche riprendere la sua attività emopoietica, non perduta, ma conservata allo stato latente, ed evolvere verso le molteplici cellule specifiche eritrocitiche, leucocitiche, linfocitiche e megacariocitiche e verso gli elementi fissi del connettivo. Nello stesso sangue circolante, in numerosi casi di emopatie si è potuto dimostrare l'emoistioblasto circolante come tale o nella sua evoluzione nel mieloblasta, promielocito e mielocito istioide (Ferrata e Franco) nonchè i suoi termini di passaggio all'emocitoblasto od al linfoblasto (Gasbarrini) mentre si descrissero forme di passaggio dall'emoistioblasto al megaloblasto (Di Guglielmo).

Nel nostro caso, in cui v'era anche positività di reperto di emoistioblasti circolanti, bisogna ammettere che la cellula emoistioblastica sotto l'influenza di particolari stimoli cito-evolutivi ha assunto un orientamento proliferativo in senso emopoietico dando contemporaneamente origine ad un abnorme numero di elementi giovani di tutta la serie ematica con grande e preponderante prevalenza però agli elementi della serie rossa.

Per queste ragioni dovetti più avanti supporre che i fatti osservati a carico del sangue periferico non esprimessero una semplice reazione riparativa, ma che eravamo nel campo di una alterazione patologica che toccava la radice del tessuto stesso cioè la cellula staminale e ne turbava la sua evoluzione in tutti i sensi possibili. Considerando il fenomeno (di cui purtroppo, data la personalità della p., non potemmo ricercare in una puntura del midollo la conferma) dal punto di vista illustrato dal Di Guglielmo, si doveva ammettere di trovarsi di fronte ad una forma iperplastica di mielosi orientata prevalentemente nel senso eritroblastico, processo che offriva per le sue peculiarità profonda analogia con quelli leucemici.

***

La diagnosi differenziale del nostro caso prospettava la possibilità da un lato di una forma infettiva subacuta, dall'altro quella di una malattia sistemica del sangue.

Non fu semplice immediatamente escludere la endocardite maligna del tipo splenomegalico.

Ci eravamo infatti trovati di fronte ad una malata febbrile, pallida, subcianotica, astenica, in cui si osservavano gravi alterazioni a carico del centro circolatorio, oltre alla presenza di una tonsillite criptica con essudato purulento.

La dilatazione prevalentemente a destra dell'aia cardiaca, la presenza di un soffio sistolico che si diffondeva verso l'ascella, nonchè la leggera cianosi, i fatti di ipostasi polmonare e l'epatomegalia stavano benissimo per una mio-endocardite con insufficienza mitralica in iniziale scompenso: la cronica sepsi tonsillare avvalorava il sospetto di una pregressa lesione endocardica che si fosse impiantata in seguito a ripetute poussées septicemiche streptococciche. Se non che per quanto da Cattan e Saur si sia recentemente ammesso e dimo-

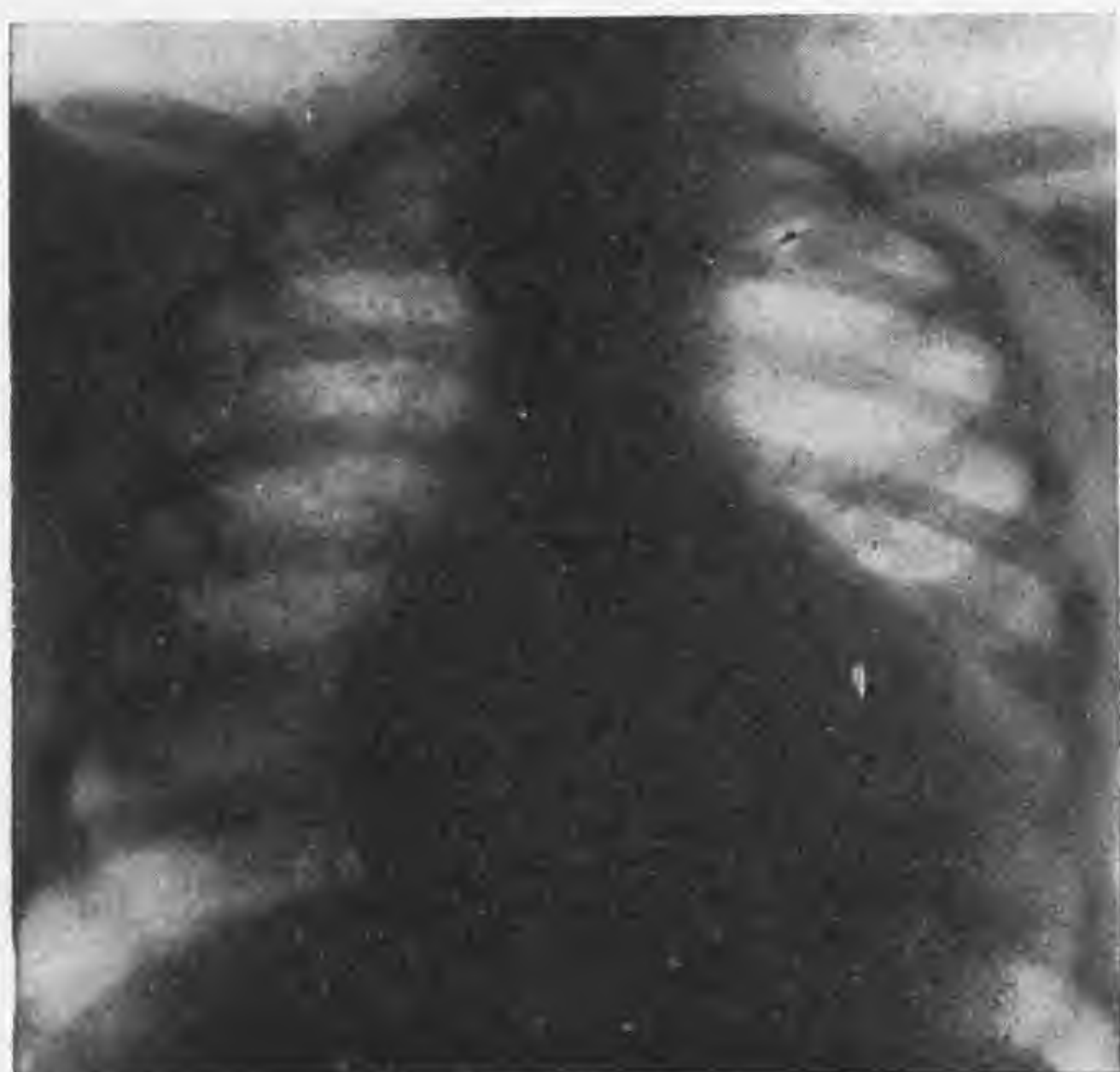
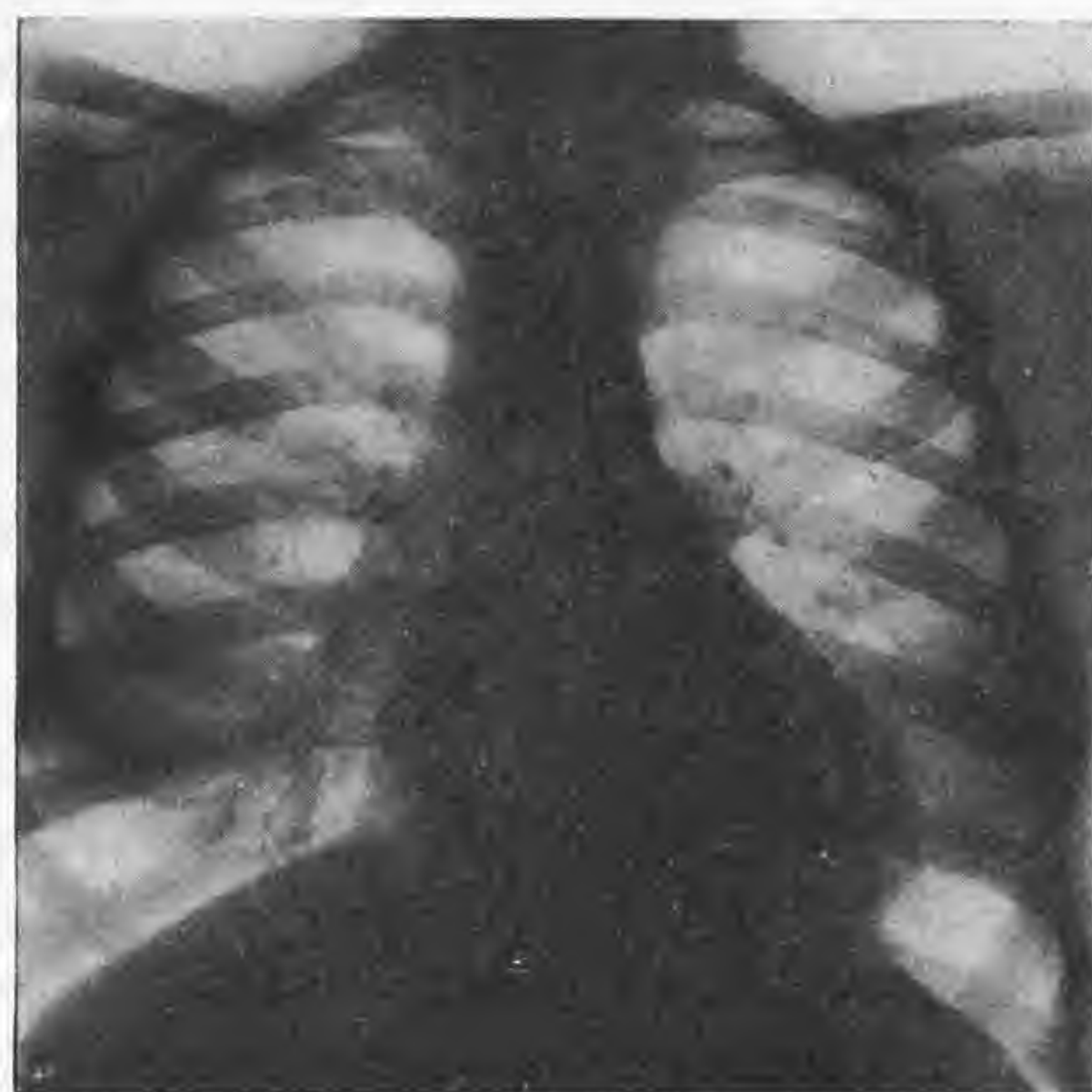
strato che nella grave endocardite streptococcica può aversi in circolo presenza di numerose emazie nucleate, tuttavia il quadro ematologico da noi riscontrato andava, per carattere di gravità al di là di questa possibilità; inoltre la stessa splenomegalia, sia per la sua storia di cronicità, che per i suoi caratteri di durezza e di forma, non poteva essere considerata alla semplice stregua di un tumore di milza subacuto. Le ripetute emocolture erano poi sempre rimaste negative ed il decorso successivo doveva confermare questa esclusione diagnostica. Se infatti in primo tempo erano stati i fenomeni cardiaci quelli che avrebbero potuto far deviare la diagnosi verso quella della endocardite maligna, in prosieguo di tempo l'attenuarsi dei sintomi a carico del centro circolatorio dovevano necessariamente aiutare ad escluderla. Abbiamo visto infatti, progressivamente ridursi i diametri cardiaci e scemare l'intensità dei rumori patologici tanto da giungere infine ad un quadro quasi normale.

a *b*

FIG. 2. — In *a*) teleradiogramma del torace del 12-XII-1932. Enorme dilatazione dell'area cardiaca. In *b*) teleradiogramma del torace del 24-III-1933. Riduzione dell'area cardiaca a limiti quasi normali.

Per quanto mi fu dato di desumere dai dati bibliografici, non trovo sia mai stato registrato nell'adulto una tanta intensità di questo fenomeno di cui un'idea danno i due radiogrammi qui riportati.

Va notato qui che la dilatazione cardiaca impose in un primo tempo la diagnosi differenziale con la pericardite essudativa. Dovevano escludere però questa possibilità sia l'assenza di una vera forma ad imbuto della forma del cuore, sia il carattere acustico, i rapporti con i tempi di rivoluzione cardiaca, la sede e la diffusione nonchè la successiva evoluzione dei rumori cardiaci e l'assenza di altri segni positivi per l'essudazione pericardica.

Il Greppi, ultimamente, richiamò l'attenzione sulle insufficienze mitraliche funzionali, senza reperto anatomico, che si possono avere nel corso di anemie da ittero emolitico costituzionale: però nei suoi casi il fenomeno era molto meno appariscente che nel nostro. Se un parallelo vogliamo trovare lo possiamo far solo con le dilatazioni cardiache che sono state descritte nella mie-

losi eritroleucemica splenomegalica infantile (malattia di von Jaksch-Luzet) in cui Heubner e Mensi, descrissero una enorme dilatazione dell'area cardiaca. Per quella emopatia si era anzi proposta addirittura la denominazione di anemia infantile cardiomegalica.

Su questa base potemmo orientarci a considerare la fenomenologia circolatoria come una conseguenza dello stato anemico particolare il quale per essersi lungamente mantenuto, e probabilmente ad un limite tanto basso che era appena consentibile con la vita, avrebbe portato ad una diminuzione del tono del muscolo cardiaco, onde aumento delle cavità e dei diametri del cuore per dilatazione tonogena passiva. Queste condizioni si sono completamente risolte allorchè, ritornate le condizioni ematologiche ad un livello pressochè normale, il sangue riacquistò potere di apportare al muscolo cardiaco sufficienza di materiali nutritizi.

Avendo così eliminato, con la mancata conferma di una endocardite lenta e con la negatività di ogni ricerca batteriologica e sierologica, la possibilità diagnostica di una forma infettiva acuta o subacuta che fosse direttamente responsabile dei fenomeni cardiaci da un lato, della sindrome anemica e della splenomegalia dall'altro, dovevamo indirizzare il quesito diagnostico fra le emopatie primitive splenomegaliche. Fra queste prima di tutto dovevamo considerare il quesito della possibilità di una splenomegalia emolitica (ittero emolitico).

Anamnesticamente avevamo infatti un episodio itterico a due anni di età, di cui non sappiamo con precisione il tipo, accompagnantesi alla comparsa allora costatata di splenomegalia.

A ciò si aggiunga che la malata fu cronicamente anemica, che dalla storia si avrebbero potuto presumere delle vere crisi di deglobulizzazione, anche nel corso di malattie intercorrenti, che la evoluzione cronicissima della malattia ebbe relativo carattere benigno fino all'ultimo episodio.

Inoltre la costituzione morfologica della nostra malata rivelava quelle particolari note di infantilismo di cui già si parlò, unitamente ad ulcera malleolare bilaterale cronica, disturbi trofoneurotici e disendocrini che con i sintomi d'insufficienza funzionale mitralica, al pari delle altre manifestazioni su menzionate frequentemente si osservavano negli ammalati di ittero emolitico famigliare.

L'anemia qui non rivelava precedenti che potessero far direttamente argomentare la forma famigliare dell'affezione, ciò non pertanto non potevamo escludere a priori la mancanza di stigmate emolitiche negli ascendenti, al di là dei genitori, di cui non si avevano quasi notizie nè la presenza di un ittero emolitico primitivo.

Se non che, ancor prima che il reperto istologico della splenomegalia confermasse l'assenza di un ittero emolitico, noi dovevamo scartare questa diagnosi per un insieme complesso di fattori.

Mancavano i segni di una particolare fragilità globulare, essendo anzi la resistenza osmotica degli eritrociti piuttosto aumentata che diminuita e, sebbene esistano casi (Greppi) di splenomegalia emolitica con resistenza normale o addirittura aumentata, questo dato viene ad assumere reale valore se messo in connessione con gli altri sintomi negativi per la diagnosi di splenomegalia emolitica. Questi erano nel nostro caso costituiti dalla mancanza di una iper-

bilirubinemia, da un valore pressochè normale del ricambio emoglobinico, dall'esito della splenectomia cui non seguì immediata remissione del quadro anemico, dal quadro ematologico stesso, molto più grave di quello che nell'ittero emolitico comunemente si osserva, e che consiste in un'anemia con segni di vivace attività riparatrice del midollo nella sua funzione emopoietica però a tipo normale e non con manifestazione di turbe profonde delle funzioni emopoietiche come nel nostro caso. Mancava inoltre nel sangue la vera costatazione di quella particolare microcitosi ipercromica che si vuole oggi considerare come uno dei sintomi più caratteristici della sindrome emolitica splenomegalica.

Poche altre possibilità diagnostiche ci rimanevano allora nel campo delle anemie splenomegaliche: esse erano da un lato l'*anemia splenica del m. di Banti*, dall'altro lato l'*anemia splenica mieloide degli adulti* e quelle particolari forme recentemente documentate ed illustrate anche da autori italiani di *anemia luetica splenomegalica* che possono offrire quadri ematologici in alcunchè somiglianti con quelli della a. sp. mieloide.

La malattia di Banti origina generalmente nell'età giovane, fra i 15 e 30 anni, e se ne riferiscono anche casi insorti nell'infanzia: però dopo un periodo di 3-5 (al massimo 12) anni dopo l'insorgenza della splenomegalia la malattia passa dalla fase di splenomegalia con anemia allo stadio ascitico da stasi portale per conclamata cirrosi epatica. Inoltre il tumore di milza è duro, insensibile allo stimolo contrattile dell'adrenalina, l'anemia consiste in un'oligocitemia ipocromica intensa ma non enorme, con carattere di scarsa rigenerazione midollare, manca la febbre.

Nel nostro caso la m. di Banti doveva essere esclusa perciò, oltre che per altri fatti, per il lungo decorso della splenomegalia senza concomitanza di ascite, per il carattere contrattile della milza (oltrechè per i già accennati reperti istologici) per l'estrema anemia e per il quadro ematologico eritro-leucemico, per la presenza della febbre.

La sindrome ematologica presentata nei primi tre mesi di osservazione, non lasciava adito a una facile differenziazione sull'entità nosografica dell'emopatia: concomitava infatti colla gravissima anemia ipocromica aniso- e poichilocitica una reazione eritroblastica intensa ed un aumento delle forme giovani sia granulocitiche che mono- e linfocitiche con prevalenza sull'aumento dei globuli bianchi, però, delle forme nucleate della serie emoglobinica. Il quadro ematologico bene si attanaglia con quello che distingue la anemia splenica m. degli adulti, senonchè da un lato la mancata costatazione di una trasformazione mieloide della milza, trasformazione che è caratteristica anatomo-patologica di quella malattia, dall'altro lato numerosi fatti storici e di decorso ci dovevano lasciar dubbiosi su questa diagnosi, almeno per quanto si vuol intendere primitività nosologica e fattore eziopatogenetico.

A propendere per la diagnosi di A. spl. m. degli adulti, ci traeva dal lato clinico anche tanto la febbre che la leggera epatomegalia, che in questa forma morbosa si possono avere.

Ma come spiegare solo con questa diagnosi il lunghissimo decorso, le remissioni, l'ittero che aprì la scena alla splenomegalia a 2 anni di età e che sarebbe sparito dopo cura mercuriale, l'altro episodio itterico franco da noi stessi costatato dopo la splenectomia, i fatti emorragici cutanei insorti nell'infanzia, il migliorare e stabilizzarsi della sindrome anemica dopo l'istituzione

delle cure antiluetiche e della splenectomia, quando è ormai accertato che questo intervento nella A. spl. m. d. A. non solo difficilmente decorre senza inconvenienti ma inoltre non modifica fondamentalmente l'andamento della malattia?

Scartate così tutte le ipotesi diagnostiche possibili e logiche venivamo orientati a considerare come molto probabile che la forma ematologica e clinica presentata dalla nostra malata dovesse essere messa in connessione con un'infezione luetica ereditaria di cui, se ci mancava il dato sierologico sia nella malata che nei genitori, avevamo però fondata ragione di sospettare. Recentemente infatti il Colella sosteneva che « non esiste attualmente alcun mezzo scientifico per dimostrare in modo sicuro quando la sifilide in un dato individuo è veramente guarita ».

Nel nostro caso la lues del genitore era recente, prima del matrimonio, le cure non furono intense ed il controllo sierologico saltuario; la prima gravidanza della madre fu abortiva, tutti dati questi che permettono largamente il sospetto della possibilità di trasmissione ereditaria dell'infezione.

Per questa stanno anche, fra le note somatiche della malata, la presenza di distrofie dentarie.

Quanto la sifilide giuochi nella patogenesi di forme morbose ematologiche che abbiano rapporti di somiglianza e analogia con quella presentata dal nostro caso, dimostra l'importanza che l'eredo-lue ha in molti casi nell'eziologia della anemia pseudolucemica infantile. In questa malattia Hallez usufruendo di una larghissima casistica (di oltre cento osservazioni) trovava come una delle cause più frequenti l'eredolue; Caronia, Di Cristina, Adamo d'altra parte interpretavano la presenza dell'eredolue non già come causa diretta che da sola potesse produrre la malattia, ma come uno dei fattori distrofici che orienterebbero il terreno organico del lattante ad una particolare predisposizione per la malattia stessa, che può quindi insorgere per un complesso di altri fattori patogenetici scatenanti, quali per es. la rachitide, l'intossicazione alimentare, vari stati tossinfettivi acuti e cronici (broncopolmonite, sepsi, ecc.).

Nell'adulto in soggetti affetti sia da lue acquisita terziaria sia da eredosifilide tardiva si possono avere con frequenza tumori di milza voluminosi con anemia modica di tipo ipocromico a decorso cronicissimo che può però rapidamente aggravarsi, mentre in qualche raro caso sono stati descritti quadri ematici gravi, talvolta, perniciosiformi. Spesso la positività della R. W. e il successo delle cure specifiche convalidarono l'importanza del fattore luetico nella genesi della emopatia e della splenomegalia.

Fra questi casi particolare interesse offrono quelli di Furno e quello osservato da Gosio nella Clinica Medica di Roma: si trattava, secondo quest'ultimo autore, di un uomo di 35 anni, luetico, affetto da splenomegalia a superficie irregolare, anemia profonda e reazione eritroblastica intensa (40 % sulla cifra delle forme nucleate) in cui dopo congruo trattamento antiluetico regredì il tumore di milza e scomparve la reazione eritroblastica; Furno nella Clinica di Halle invece osservò un uomo certamente luetico da oltre otto anni nel quale si era stabilita una splenomegalia febbrile con anemia a carattere perniciosiforme in cui la splenomegalia ed il quadro ematologico costituito da diminuzione dei gl. rossi e della emoglobina, valore globulare aumen-

tato, poichilo ed anisocitosi, normoblastosi con presenza di qualche megaloblasto, regredirono con relativa rapidità in seguito alla cura antiluetica.

Affermare nel nostro caso che la sifilide ereditaria è causa diretta della forma ematologica non è certo facile allorchè si vaglino con serena critica i dati anamnestici obbiettivi.

Era la nostra una emopatia splenomegalica febbrile; orbene la febbre è un sintoma frequente nelle splenomegalie luetiche, in ciò anche differenziandosi queste dalle altre splenomegalie croniche, per lo più apiretiche.

La milza coi caratteri più avanti descritti e commentati nulla presentava che si opponesse alla diagnosi di splenomegalia cronica di origine luetica pur non essendo il reperto anatomo-istologico di per sè solo e in via assoluta probativo di tale eziologia.

Mancava la positività delle reazioni sierologiche sia ultimamente che nell'infanzia ed assenti erano pure tutti i segni di generali distrofie somatiche riferibili ad eredolue, salvo quanto già accennammo a carico della dentatura; avevamo però nozione anamnestica di un ittero insorto nell'infanzia preceduto da manifestazioni emorragiche che scomparve dopo l'inizio di cure antiluetiche; un altro episodio itterico osservammo noi dopo la splenectomia. Orbene è proprio nelle splenomegalie luetiche (Greppi) che si osserva spesso ittero di tipo catarrale e talvolta segni di diatesi emorragica. Dobbiamo infine valutare i dati che ci vengono dal comportamento della sindrome in seguito alle terapie esperite.

La splenectomia ebbe come conseguenza immediata solo un parziale arresto del processo anemizzante mentre ad essa successe un immediato e progressivamente più intenso aumento delle forme nucleate circolanti con la differenza però che il quadro ematologico andò lentamente orientandosi verso uno stadio meno grave, in quanto a immaturità di forme nucleate, di quello che precedeva la splenectomia. Si dovrebbe pensare che l'organo asportato fosse sede di azioni nocive al sangue ed in particolare alla funzione emopoietica del midollo.

Non è più concetto nuovo che la milza esplichi un'azione regolatrice dell'emopoiesi che in condizioni patologiche può esaltarsi fino ad una vera inibizione e che spesso in tali casi alla splenectomia segue un rapido passaggio in circolo di elementi immaturi del sangue. Quale nel nostro caso il rapporto fra tumore di milza e reperto ematico? Ricordando qui l'episodio che seguì alla splenocontrazione adrenalinica e per spiegare il quale ricorremmo anche alla supposizione che la spugna splenica svuotandosi nel circolo generale avesse emesso sostanze tossiche che fossero responsabili di alcuni dei fenomeni occorsi, quali l'iperpiressia subitanea, il coma, l'albuminuria, ed aggiungendo a questo dato presuntivo il fatto costatato che l'asportazione dell'organo ebbe per seguito una reviviscenza ed una parziale normalizzazione dell'ematopoiesi, non credo si sia fuor di strada ammettendo alla milza cronicamente malata, con i segni anatomo-istologici di una proliferazione del connettivo interstiziale e degli elementi propri della polpa, una funzione abnormemente formativa di sostanze ad azione tossica sull'organismo in generale (onde anche le note di ipoevolutismo somatico) e sull'ematopoiesi in particolare. La sola splenectomia nel nostro caso però, se pur si dimostrò utile non eliminò che parte della situazione morbosa: dovevano intervenire oltre alla tonsillectomia infatti anche energiche e prolungate cure

specifiche, trascorso un anno dall'inizio delle quali potevamo costatare un notevole miglioramento del quadro ematologico che ci fa sperare nella completa guarigione della malata.

Se nel terreno di una splenomegalia, che per i suoi caratteri peculiari poteva essere una splenomegalia luetica cronica, si potè svolgere un'azione efficacemente terapeutica delle cure antiluetiche, maggior valore vengono ad acquistare qui per l'affermazione della esistenza di una infezione spirochetica ereditaria, i fatti anamnestici a carico della prima infanzia più volte ricordati. Perciò ben poco più manca per attribuire alla sifilide congenita un importante ruolo nel determinismo della sindrome emopatica splenomegalica offerta dalla nostra malata.

Notiamo qui inoltre la linfocitosi sia relativa che assoluta che prevalse sempre nel quadro ematologico e che per esser già spesse volte costatata nella sifilide ereditaria è un argomento di più in convalida della nostra tesi, nonchè la partecipazione del fegato che per i suoi caratteri avrebbe potuto far sospettare la presenza di un leggero grado di epatite interstiziale diffusa che regredì nel corso delle cure antiluetiche.

Se non che, fermo restando il concetto del valore che il terreno luetico può aver avuto nello stabilirsi dell'emopatia, non dobbiamo trascurare un altro fattore non meno importante e che è costituito dalla cronica infezione tonsillare. All'ablazione delle tonsille ebbe seguito una notevole remissione dell'andamento termico: è perciò che anche allo stato settico-tossico d'origine tonsillare possiamo trovare ragione d'essere nel determinismo della sintomatologia, analogamente a quanto si ammette per taluni casi avvenire nelle già discusse forme di eritroleucemia infantile e a quanto suppose potersi ammettere anche Manai, ultimamente, a fondamento parziale di un caso di eritremia dallo stesso A. illustrato.

Ed a proposito di « eritremia » valgano qui alcune considerazioni di ordine interpretativo e classificativo del processo morboso constatato nella nostra malata, riferentisi all'insieme del quadro ematologico all'inizio riscontrato ed al suo evolvere. Per eritremia il Di Guglielmo, per primo individuando e descrivendo questa emopatia, intese indicare malattie sistematiche del sistema emopoietico nelle quali si ha una profonda alterazione della funzione eritropoietica analoga a quella leucopoietica nelle leucemie, con presenza nel sangue circolante di cellule immature della serie eritrocitica in quantità più o meno grande. È insomma il prevalere dell'alterazione della funzione del tessuto emopoietico in senso eritrocitogeno quello che dà all'eritremia l'impronta particolare ed il diritto alla indipendenza sistematica, documentata anatomo-patologicamente dai segni di iperfunzione midollare e di trasformazione mieloide ad orientamento eritroblastico di organi emolinfatici quali milza, linfoghiandole, fegato, ecc.

Nel nostro caso metaplasia eritroblastica a carico di vari organi, per l'impossibilità della ricerca, non abbiamo avuto campo di costatare, nè all'esame della milza si riscontrò. Non credo però che questo fatto (specie allorchè si pensi che la milza presentavasi notevolmente alterata per processi di cronica fibrosi interstiziale e che inoltre per l'irradiazioni Roentgen subite può darsi avesse perso la proprietà di evolvere verso un risveglio del tessuto emopoietico), pregiudichi la possibilità del carattere sistemico ed essenziale dell'affezione, intendendo per essenziali, con il Ferrata, quei morbi che col-

piscono primitivamente il tessuto emopoietico e ne modificano la struttura ed alterano la funzione.

Ed infatti noi abbiamo visto che se la splenomegalia e la sepsi tonsillare potevano avere primaria importanza nella genesi della sindrome emopatica, la splenectomia e la tonsillectomia radicale non risolvevano che parzialmente la sintomatologia ematologica. Anzi alla splenectomia vedemmo seguire un aumento dell'eritroblastemia e della leucocitosi, segno del persitere di un processo morboso insito con grande verosimiglianza nel midollo e che si andò attenuando col proseguire ed insistere delle cure antiluetiche. Processo morboso la cui caratteristica principale all'inizio della nostra osservazione consisteva nella presenza in circolo, di forme immature della serie rossa, normoblastiche in predominanza, con concomitanza però di scarsa megaloblastosi, e che in seguito acquistava sempre più l'orientamento eritroblastico tanto che in una fase si ebbe fino al 76.5 % delle forme nucleate del sangue circolante costituite da eritroblasti. La presenza in circolo di forme immature della serie mieloide e linfatica, in certe fasi anche in grado notevole, non credo debba pregiudicare al nostro caso la diagnosi di eritremia quando si consideri il fenomeno alla stessa stregua di quello che per converso succede nei processi leucemici in cui la presenza di forme immature della serie rossa viene generalmente ritenuta quale fattore secondario concomitante all'alterazione principale.

Nè qui mancava quel reperto che secondo Di Guglielmo è proprio e costante delle forme eritremiche e che consiste nella presenza in circolo di elementi del reticolo-endotelio che in alcune fasi vedemmo abbondantemente rappresentati (numericamente fino al 6,5 % degli elementi nucleati).

Per quest'insieme di ragioni ascriverei il nostro caso fra le « eritremie », eritremia che in un primo tempo si presentò come una forma di passaggio fra le eritremie normoblastiche e le eritremie megaloblastiche (Di Guglielmo) e che successivamente si orientò nel senso di un'eritremia normoblastica pura ed al cui fondamento eziologico vanno ascritti fattori tossici e distrofici derivanti da un probabile substrato luetico ereditario e dalla costatata cronica sepsi tonsillare. Questi fattori agendo sul tessuto emopoietico sia direttamente, sia indirettamente attraverso una disfunzione splenica, l'avrebbero indotto in condizioni di grave patimento e disfunzione, dalle quali cure chirurgiche, con ablazione di focolai tossigeni (milza e tonsille) e mediche, contro la infezione luetica cronica, condotte con intensità e perseveranza lentamente lo risollevarono.

RIASSUNTO.

L'autore dopo aver brevemente accennato all'odierna concezione di eritremia, descrive il quadro morboso clinico ed ematologico osservato in una ragazza di 18 anni e seguito per 15 mesi. Si trattava di una forma di anemia ipocromica gravissima con febbre, splenomegalia, intensa reazione mieloide con grande prevalenza di forme immature della serie rossa.

L'eritremia che si presentò inizialmente con una leggera nota di megaloblastosi, evolve al tipo normoblastico dopo splenectomia e intense cure antiluetiche.

Eziopatogeneticamente l'A. interpreta il caso come una mielosi eritremica, successiva a stimoli tossico-settici cronici, in parte d'origine splenico-tonsillare, probabilmente sulla base di un terreno luetico ereditario.

Particolarmente interessante è uno strano e gravissimo incidente cui l'ammalata andò incontro in seguito ad iniezione d'adrenalina: subito dopo l'iniezione mentre la splenomegalia si riduceva enormemente, rivelando il persistere del normale carattere contrattile della milza, l'ammalata era colta da gravi disturbi sia generali che a carico del sistema nervoso centrale, cui seguì ipertermia altissima e stato comatoso. La genesi dell'incidente va ricercata per la maggior parte in una probabile brusca immissione in circolo di sostanze tossiche d'origine splenica. Altrettanto segnalato va il reperto cardiaco consistente in una enorme dilatazione del cuore per insufficienza tonogena del miocardio d'origine anemica, con ritorno del quadro cardiaco alla norma, con l'attenuarsi e scomparire delle condizioni d'iniziale gravissima anemia.

BIBLIOGRAFIA.

BRACALONI. *Sopra un caso di anemia grave a decorso rapido con note di perniciosità ed eritremia.* R. di Clin. Med., n. 21-22, 1934.

CATTAN et SAUR. *Sur la présence d'hématies nucléées dans le sang au cours des endoc. à streptocoques.* Le Sang, III, 1929.

COLELLA. *Sifilide nervosa congenita.* Rassegna clinico-scientifica, I. B. I., anno XII, n. 2, 1934.

DESSYLLA. *Contributo alla malattia di Yaksch-Luzet.* Haematologica, XII, 1931.

DI GUGLIELMO. *Anisocitosi, poichilocitosi ed amitosi dei polimorfo-nucleati neutrofili* Folia Medica, 1924.

DI GUGLIELMO. *Le eritremie.* Haematologica, 1928

FERRATA. Le emopatie, vol. II, p. 1, 1934.

FRUGONI. Lezioni di Clinica Medica. Pozzi ed., 1934.

FONTANA.. *Mielosi eritremica pseudoaplastica* Haematologica, 1928.

FURNO. *Sulla sifilide della milza.* Policlinico, Sez. Med., 1922.

GASBARRINI. *Sulla presenza di emoistioblasti e loro derivati nella leucemia linfocitica.* Pathol., fasc. 2, 1920.

GREPPI. *Ittero emolitico famigliare con aumento di resistenza dei globuli rossi.* Minerva Medica, n. 27, 1928.

ID. *Le malattie della milza* in « Emopatie » di Ferrata, vol. II, p. I, 1934.

GOSIO. *Un caso di emoistioblastosi con particolari caratteri clinici ed ematologici.* Policlinico, Sez. Med., 1930.

HALLEZ. *Anémies avec splénomégalies chez le nourrisson.* Le Nourrisson, 1920-21.

MANAI. *Le eritremie acute.* Archivio I. B. I., fasc. IV, 1933.

MENSI. *Essenza e natura dell'anemia pseudoleucemica infantile.* Pediatria, 1922.

TANNHAUSER. *Influenza della iniezione di adrenalina sull'emocoltura.* Kl. Woch., n. 48, 1926.

TÜRK. *Beitr. z. Kenntniss des Simptomenbildes der Polycytemie m. Milztumor u. Zianose.* W. K. Woch., 1904.

VERDOZZI. *Osservazioni cliniche sull'infezione sifilitica.* Policlinico, Sez. Prat., II, 1917.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BARI
Direttore: Prof. L. FERRANNINI

Paratiroidi e ricambio degli idrati di carbonio.

NOTA I. — L'azione dell'estratto paratiroideo sul ricambio degli idrati di carbonio nei soggetti normali (1)

per il dott. ALFREDO FERRANNINI.

Mal sicure e discordanti notizie abbiamo sull'influenza delle paratiroidi nei riguardi della glico-regolazione, tanto che recentemente il Donati nella sua relazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia a Pavia, nel 1933, ha scritto a proposito dei rapporti fra paratiroidi e pancreas che « essi abbisognano ancora di essere chiariti ».

Detta azione delle paratiroidi è stata variamente studiata da diversi AA. tanto sugli animali quanto sugli uomini sia asportando le paratiroidi sia somministrando estratto paratiroideo, ma i risultati ottenuti non sono concordi.

Infatti, mentre Underhill e Blatherwick hanno osservato lo stabilirsi di una netta ipoglicemia con scomparsa totale del glicogeno epatico in animali paratiroidectomizzati; Parhon, Wishonowski, Hastings, Murray, Reed, e recentemente anche Fumagalli, hanno visto che la paratiroidectomia non produce modificazioni sostanziali del tasso glicemico, e Magenta e Takahasi hanno osservato invece sempre in animali (cani) paratireoprivi aumento della glicemia.

È stato studiato anche da Underhill e dai suoi collaboratori: Eppinger, Falta, Saiki, Rudinger, Hirsch, Emmunds e poi anche da C. E. Reed il metabolismo idro-carbonato dei cani paratiroidectomizzati procedendo all'esame delle variazioni glicemiche consecutive all'iniezione di destrosio ed è stato notato un abbassamento della tolleranza per gli idrati di carbonio. Analogamente Takahasi, sempre in cani paratiroidectomizzati, ha riscontrato un abbassamento della tolleranza per il destrosio iniettato per via endovenosa, e Morel un abbassamento della tolleranza dei carboidrati alimentari sino al 50 per cento.

È stata osservata anche una glicosuria precoce, transitoria e scarsa nei cani paratiroidectomizzati, nel 40 % dei casi dal Morel, mentre soltanto raramente da Coronedi e Luzzatto. Risultati analoghi ha ottenuto anche recentemente Fumagalli. Soltanto Stoland non ha riscontrato, in simili condizioni, una diminuzione di tolleranza verso i carboidrati.

---

(1) I primi risultati di queste ricerche sono stati comunicati in una nota preventiva all'Accademia Pugliese di Scienze nella seduta dell'8 luglio 1933 e al XXXIX° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pavia, 1933.

Parhon e Deverici e Magenta hanno osservato nei cani paratiroidectomizzati, in stato di tetania, una sensibilizzazione per l'azione dell'insulina, e Magenta ha visto inoltre che nei ratti la distruzione delle paratiroidi con ignipuntura non modifica la sensibilità all'azione tossica dell'insulina, per cui a lui sembra che piuttosto la tetania e non la insufficienza paratiroidea fa diminuire la resistenza all'insulina. Al contrario Reed non ha osservato modificazioni dell'ipoglicemia post-insulinica nei cani paratiroidectomizzati presentanti i sintomi caratteristici della tetania.

Evidentemente anche le interpretazioni di questi dati sono discordi. Infatti Salvesen, Greenwald ed altri, ritengono che la caduta brusca del tasso glicemico negli animali paratiroidectomizzati è piuttosto la conseguenza dell'impoverimento graduale delle riserve glicidiche dell'organismo provocate dall'esagerazione delle contrazioni muscolari che accompagnano lo stabilirsi della tetania, mentre Hirsch pensa che la diminuita tolleranza per i carboidrati si verifica solo quando insorgono i sintomi nervosi della paratiroidectomia ed è quindi condizionata probabilmente da influenza nervosa. Secondo Ghiron nella paratiroidectomia le modificazioni del metabolismo degli idrati di carbonio non sono prodotte direttamente dal difetto della funzione paratiroidea ma dall'interruzione delle correlazioni fra paratiroidi ed altre ghiandole endocrine. Höckendorf ammette invece che dopo la paratiroidectomia l'organismo perda la facoltà di formare zucchero a spese dell'albumina e dei grassi, il che potrebbe anche spiegare contemporaneamente lo stato cachettico dell'animale.

Nell'uomo Pibram, Turpin e Coelho e de Oliveira hanno osservato in casi di tetania paratireopriva consecutiva a tiroidectomia subtotale, ipoglicemia con ipocalcemia che nei casi di Pibram e di Coelho e de Oliveira aumentarono sino a raggiungere quasi i valori normali in seguito a somministrazione di estratto paratiroideo. Turpin ottenne lo stesso risultato nel suo caso mediante raggi ultravioletti. Al contrario Fumagalli riferisce di due donne operate di paratiroidectomia parziale nelle quali il calcio subì delle oscillazioni notevoli mentre il tasso glicemico non subì modificazioni apprezzabili.

Analogamente sono anche discordi i risultati ottenuti in seguito a somministrazione di estratti paratiroidei.

Infatti Zunz e La Barre hanno ottenuto in generale nei cani, in seguito ad iniezione endovenosa di estratto paratiroideo, una diminuzione del tasso glicemico, diminuzione che era anche più notevole, se contemporaneamente veniva impedito il passaggio dell'increto surrenalico nel circolo generale. Essi hanno visto inoltre che l'estratto paratiroideo non fa aumentare l'adrenalino-secrezione. Anche Fumagalli ha trovato quasi contemporaneamente, che il Paratormone determina nei cani un abbassamento del tasso glicemico.

Al contrario, Pescatori e Bernabeo, tenendo dei conigli a dieta comune e somministrando a giorni alterni due unità di Paratormone per 90 giorni (iniettando quindi complessivamente 90 unità di Paratormone) hanno visto che la glicemia e la calcemia presentano una lieve ascesa all'inizio del trattamento (più notevole per la glicemia) seguita da una discesa netta verso i valori normali, che alla fine del trattamento furono raggiunti per la calcemia ma rimasero invece lievemente sorpassati per la glicemia. La calciuria e la glicosuria seguirono rispettivamente il decorso della calcemia e della glice-

mia, per cui alla fine dell'esperimento vi era ancora una glicosuria evidente sia pure lieve. All'autopsia Pescatori e Bernabeo hanno riscontrato, oltre a lesioni di necrosi della media arteriosa dei vasi di grosso e medio calibro, una intensa iperplasia della midollare della surrenale e del pancreas insulare. Tenendo presente i risultati delle loro ricerche e specialmente il fatto importante che il tasso glicemico aveva presentato un brusco rialzo dei suoi valori normali seguito da un rapido ritorno alla norma, essi sono portati ad ammettere che in seguito alla iperparatormonemia provocata si sia avuta una iperfunzione della surrenale (ed alla conseguente iperadrenalinemia attribuiscono le alterazioni vasali riscontrate) alla quale la iperplasia insulare risponde come una iperplasia di compenso.

Winter e Smith, Högler e Zell sempre in seguito ad iniezione di estratto paratiroideo non hanno trovato invece sensibili variazioni glicemiche. Winter e Smith, hanno visto inoltre che la dose d'insulina necessaria per provocare delle convulsioni nei conigli corrisponde alla terza o alla quarta parte della dose abituale quando l'animale ha ricevuto l'ormone paratiroideo dieci minuti prima dell'insulina; e Watanabe e Clark hanno osservato che l'estratto paratiroideo rinforza l'azione ipoglicemizzante della guanidina.

Sempre su animali (conigli) Högler e Zell hanno potuto dimostrare che il Paratormone non influisce sul tasso glicemico sia dopo eliminazione del simpatico (con ergotamina) sia dopo eliminazione del vago (con atropina), che in generale esso non rinforza l'azione ipoglicemizzante dell'insulina, non influisce sull'iperglicemia alimentare, non ha un effetto importante sull'iperglicemia da piramidone, attenua o addirittura impedisce l'iperglicemia da magnesio, talvolta rinforza l'iperglicemia da adrenalina.

Parhon e Cahane hanno visto infine che nelle cavie l'estratto paratiroideo di Collip fa leggermente aumentare il glicogeno epatico.

Seelig ha riscontrato che l'iniezione intramuscolare di estratto paratiroideo (25-50 unità Collip) provoca un chiaro abbassamento della glicemia nello spazio di tre ore; sia nell'uomo sano sia nei soggetti con lesioni diffuse del parenchima epatico. Infine ha visto che iniettando in soggetti affetti da malattie diverse 50 unità di estratto paratiroideo e dopo 1 ora 1 mgr. di adrenalina si aveva una neutralizzazione dei loro effetti analogamente a quanto ha dimostrato Mac Leod per soppressione dell'ipoglicemia insulinica da adrenalina.

In base a queste sue ricerche Seelig ritiene che l'ormone paratiroideo ha un effetto diretto sia pure in minimo grado, sul tasso glicemico, e che l'azione principale di esso si esplichi sul pancreas con meccanismi nervosi o umorali o riflessi.

Poco dopo Coelho e de Oliveira studiarono su otto casi l'andamento del tasso glicemico in seguito ad iniezione di Paratormone ed in sei soggetti riscontrarono un aumento della glicemia

A proposito dei risultati di questi due AA., che sono in disaccordo con quelli trovati da Seelig, occorre tener presente che essi hanno eseguito le determinazioni su otto soggetti di cui sei erano malati e due soltanto sani, e dei malati essi non precisano di quale malattia fossero affetti affermando soltanto che non presentavano sintomi d'insufficienza paratiroidea. Ciò rende evidentemente molto poco attendibili i loro risultati.

Recentemente Fumagalli ha visto su soggetti normali che 20 unità di Paratormone Collip producono una netta ipoglicemia.

Mattioli, studiando le variazioni istologiche delle ghiandole a secrezione interna in seguito ad iperglicemia intensa, ha ritenuto che le paratiroidi avessero sul metabolismo degli idrati di carbonio un'azione parallela a quella esercitata dal pancreas. In un secondo tempo ha studiato le modificazioni istologiche delle ghiandole endocrine in animali in istato di iperinsulinismo provocato mediante la legatura in massa o dei dotti del pancreas. In tali condizioni, oltre a delle modificazioni a carico dell'ipofisi, ha riscontrato una notevole iperplasia delle paratiroidi con dei caratteri istologici (scarso connettivo, ricchi ammassi cellulari, aumento di cellule ossifile) i quali lo hanno indotto a pensare che in quelle particolari condizioni, queste due ghiandole — ipofisi e paratiroidi — compensassero con le loro modificazioni funzionali gli effetti ipoglicemizzanti dovuti all'iperattività della porzione endocrina del pancreas.

Molto meno discordi sono le ricerche tendenti a stabilire i rapporti fra paratiroidi e ghiandole surrenali. Secondo Guleke, Georgopulos, Bierchaer, Berman ed altri, le capsule surrenali e le paratiroidi sarebbero antagoniste. Infatti Guleke ha visto indebolire e talvolta addirittura cessare gli accessi tetanici nei cani e nei gatti tireo-paratireoprivi dopo estirpazione delle surrenali.

Inversamente secondo Falta e Rüdinger, Bondy ed altri, l'adrenalina può provocare accessi tetanici nella tetania latente o aggravare gli accessi nel corso della tetania.

In seguito a somministrazione di Paratormone si ha nei surreni iperemia, aumento di volume e delle sostanze lipoidee (Domini), che al contrario diminuiscono dopo paratiroidectomia, la quale determinerebbe uno stato ipofunzionale o degenerativo della corteccia surrenale (Cushing).

Perracchia, nell'Istituto di Donati, ha visto che in seguito ad iniezione di Paratormone all'aumento della calcemia corrisponde una lieve diminuzione della glicemia; lieve appianamento della curva glicemica da adrenalina ed all'autopsia lieve aumento di volume e congestione delle surrenali, specialmente della corticale.

Delle alterazioni a carico delle surrenali riscontrate da Pescatori e Bernabeo ho già fatto cenno sopra.

Come dimostrano i risultati ottenuti dai varii ricercatori e che ho in breve riportati, l'azione delle paratiroidi sul tasso glicemico è molto dubbia e contrastata.

I risultati contraddittori possono in parte spiegarsi col fatto che le ricerche fatte sinora sono state eseguite su animali diversi, uomini ed animali da esperimento, e per giunta animali da esperimento assai diversi (cani, cavie, conigli, ratti...) e con metodi d'indagine differenti (paratiroidectomia, somministrazione di estratti paratiroidei).

Riguardo ai soggetti di esperienza bisogna tener conto che senza dubbio vi sono delle esperienze, come la paratiroidectomia totale, che possono eseguirsi soltanto sugli animali di laboratorio, ma generalmente non è possibile applicare senz'altro all'uomo i risultati ottenuti sugli animali inferiori, specialmente quando questi sono molto lontani dall'uomo. Basta, per questo, ri-

cordare l'importanza completamente trascurata del fattore costituzionale e che pure è così grande specialmente nei riguardi dell'equilibrio ormonico.

Quanto ai mezzi d'indagine adoperati si deve tener conto che difficilmente si può essere sicuri di avere eseguito una paratiroidectomia totale, e di averla eseguita senza provocare lesioni degli organi vicini, specialmente della tiroide che ha anch'essa importanza sul ricambio degli idrati di carbonio. D'altra parte, ammesso pure che si riuscisse ad eseguirla non è affatto esatto dedurre senz'altro la funzione di una ghiandola a secrezione interna dagli effetti che si hanno quando essa viene asportata perchè, oltre tante altre considerazioni (come quella della supplenza funzionale da parte di altre ghiandole endocrine), con l'ablazione di una ghiandola endocrina, viene disturbato tutto l'equilibrio ormonico dell'organismo, per cui dopo non è facile distribuire tra i singoli organi le diverse alterazioni riscontrate.

Anche i risultati basati sulle modificazioni prodotte dalla somministrazione dell'estratto di una ghiandola endocrina, risentono dell'animale da cui l'estratto proviene e di quello a cui viene iniettato (specialmente quando i due organismi sono di specie diversa come capita per l'uomo); del modo come l'estratto è stato preparato, della dose somministrata e della via per la quale è stata introdotta nell'organismo, della possibilità, infine, che talvolta si possa trattare soltanto di una azione farmacologica.

In fatto di ormone paratiroideo poi è necessario tener presente anche che, per la difficoltà ed il costo della sua preparazione, i preparati messi in commercio sono frequentemente sprovvisti di ogni azione.

La profonda discordanza dei risultati finora ottenuti, più o meno giustificata dalle considerazioni che ho svolte, mi ha indotto a studiare nell'uomo l'azione di un buon estratto paratiroideo (iniettato per via parenterale) sul tasso glicemico e sulla tolleranza degli idrati di carbonio nei soggetti normali. Ho associato anche l'azione dell'estratto paratiroideo con quella di ormoni ipoglicemizzanti (insulina) ed iperglicemizzanti (adrenalina), ma per i soggetti normali mi son dovuto contentare soltanto dell'associazione con l'adrenalina perchè avendo ottenuto dall'estratto paratiroideo un'azione ipoglicemizzante non mi è sembrato opportuno, per ovvie ragioni, di somministrarlo contemporaneamente all'insulina: questo ho potuto fare piuttosto nei diabetici come riferirò in un'altra nota.

Non mi son servito della paratiroidectomia principalmente perchè il mio programma era di compiere uno studio sull'uomo e non sugli animali inferiori e poi perchè i risultati ottenuti dopo la paratiroidectomia non dànno grande affidamento per tutte quelle ragioni che ho dianzi accennato.

In tal maniera ho cercato di evitare una parte delle molteplici cause di errore sopra accennate, ossia quelle evitabili, con l'eseguire cioè tutte le ricerche sull'uomo normale e con lo studiare le modificazioni prodotte dalla somministrazione dell'estratto paratiroideo.

Avrei voluto preparare da me l'estratto, cosa che per ragioni ovvie di materiale non mi è stato assolutamente possibile fare, per cui mi son dovuto servire di un preparato del commercio e propriamente della « Sevparatirina » (S. A. dott. Papay, Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno di Budapest) contenente in ogni fiala gr. 0,02 di estratto di paratiroide e soluzione fisiologica q. b. per cmc. 1,1.

A) *Azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali.*

Ho eseguito queste ricerche su soggetti sicuramente normali, nei quali avevo in precedenza dosato più di una volta il tasso glicemico a digiuno e mi ero anche assicurato dell'assenza di glicosuria.

A questi soggetti ho iniettato per via intramuscolare al mattino ed a digiuno dalla sera (ore 18) precedente un cmc. di « Sevparatirina » ed ho dosato lo zucchero del sangue, prelevato direttamente dalle vene del gomito, prima dell'iniezione e dopo 15', 30', 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h. Durante tutto questo periodo di tempo il soggetto era a letto, digiuno ed in assoluto riposo.

Ho eseguito il dosaggio sul plasma col micro-metodo di Bang-Condorelli, ed ho ottenuto i seguenti valori:

Caso I. — G. D., di a. 18.
Glicemia a digiuno: 1,28; dopo 30' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,89; dopo 1 h.: 1,42; dopo 2 h.: 1,03; dopo 3 h.: 0,96; dopo 4 h.: 0,82.
Abbassamento glicemico totale: 0,46; abbassamento glicemico percentuale: 35.

Caso II. — C. P., di a. 19.
Glicemia a digiuno: 1,07; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,75; dopo 30': 0,50; dopo 1 h.: 0,96; dopo 2 h.: 1,32; dopo 3 h.: 0,82; dopo 4 h.: 1,21; dopo 5 h.: 1,17.
Abbassamento glicemico totale: 0,57; abbassamento glicemico percentuale: 53.

Caso III. — V. G., di a. 34.
Glicemia a digiuno: 1,35; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,96; dopo 30': 1,03; dopo 1 h.: 0,96; dopo 2 h.: 1,07; dopo 3 h.: 1,42; dopo 4 h.: 1,71; dopo 5 h.: 1,14.
Abbassamento glicemico totale: 0,39; abbassamento glicemico percentuale: 28.

Caso IV. — N. A., di a. 48.
Glicemia a digiuno: 0,70; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,80; dopo 30': 0,86; dopo 1 h.: 0,50; dopo 2 h.: 0,91; dopo 3 h.: 0,90; dopo 4 h.: 0,80; dopo 5 h.: 0,84.
Abbassamento glicemico totale: 0,20; abbassamento glicemico percentuale: 28.

Caso V. — S. R., di a. 31.
Glicemia a digiuno: 1,14; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,28; dopo 30': 0,50; dopo 1 h.: 1,14; dopo 2 h.: 1,03; dopo 3 h.: 1,00; dopo 4 h.: 1,07; dopo 5 h.: 1,00.
Abbassamento glicemico totale: 0,64; abbassamento glicemico percentuale: 56.

Caso VI. — G. M., di a. 43.
Glicemia a digiuno: 1,25; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,17; dopo 30': 1,00; dopo 1 h.: 1,60; dopo 2 h.: 1,46; dopo 3 h.: 1,46; dopo 4 h.: 1,57; dopo 5 h.: 1,10.
Abbassamento glicemico totale: 0,25; abbassamento glicemico percentuale: 20.

Caso VII — M. N., di a. 39.
Glicemia a digiuno: 1,28; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,07; dopo 30': 1,07; dopo 1 h.: 1,28; dopo 2 h.: 0,75; dopo 3 h.: 1,28; dopo 4 h.: 1,10; dopo 5 h.: 1,00.
Abbassamento glicemico totale: 0,53; abbassamento glicemico percentuale: 41.

Caso VIII. — T. C., di a. 63.
Glicemia a digiuno: 0,75; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,21; dopo 30': 1,38; dopo 1 h.: 0,82; dopo 2 h.: 0,89; dopo 3 h.: 0,89; dopo 4 h.: 0,89; dopo 5 h.: 0,89.
Aumento glicemico totale: 0,63, aumento glicemico percentuale: 84.

Caso IX. — C. A., di a. 16.
Glicemia a digiuno: 1,07; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,00; dopo 30': 1,11; dopo 1 h.: 0,96; dopo 2 h.: 0,74; dopo 3 h.: 0,86; dopo 5 h.: 0,70.
Abbassamento glicemico totale: 0,37; abbassamento glicemico percentuale: 34.

Caso X. — L. A., di a. 26.
Glicemia a digiuno: 0,82; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,76; dopo 30': 0,73; dopo 1 h.: 0,80; dopo 2 h.: 0,48; dopo 3 h.: 0,49; dopo 4 h.: 0,50; dopo 5 h.: 0,52.
Abbassamento glicemico totale: 0,34; abbassamento glicemico percentuale: 41.

Caso XI. — F. G., di a. 15.
Glicemia a digiuno: 0,84; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,80; dopo 30': 0,81; dopo 1 h.: 0,82; dopo 2 h.: 0,79; dopo 3 h.: 0,75; dopo 4 h.: 0,73; dopo 5 h.: 0,73.
Abbassamento glicemico totale: 0,11; abbassamento glicemico percentuale: 13. Due giorni dopo questa prova s'iniettò a questo soggetto, al mattino a digiuno, 1 mgr. di adrenalina Parke Dawis per via endomuscolare. Dieci minuti dopo il soggetto fu assalito da una sensazione di malessere grave, senso di oppressione retro-sternale, dispnea, tachicardia (circa 140 pulsazioni al ') aumento notevole della pressione (date le condizioni dell'infermo non fu possibile misurarla), midriasi intensa, intenso tremore.
Date le condizioni piuttosto allarmenti non fu possibile fare nessun prelevamento di sangue; s'iniettò per via endomuscolare 1/2 mgr. di ergotamina e così lentamente i disturbi sopra citati andarono migliorando fino a scomparire.

Caso XII. — V. L., di a. 35.
Glicemia a digiuno: 1,05; dop 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,96; dopo 30': 0,93; dopo 1 h.: 0,98; dopo 2 h.: 1,00; dopo 3 h.: 0,93; dopo 4 h.: 0,74; dopo 5 h.: 0,88.
Abbassamento glicemico totale: 0,31; abbassamento glicemico percentuale: 29.

Caso XIII. — L. M., di a. 15.
Glicemia a digiuno: 1,11; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,85; dopo 30': 0,84; dopo 1 h.: 0,90; dopo 2 h.: 0,76; dopo 3 h.: 0,75; dopo 4 h.: 0,74; dopo 5 h.: 0,85.
Abbassamento glicemico totale: 0,37; abbassamento glicemico percentuale: 33.

Caso XIV. — C. G., di a. 17.
Glicemia a digiuno: 0,99; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,05; dopo 30': 0,90; dopo 1 h.: 0,92; dopo 2 h.: 1,02; dopo 3 h.: 0,85; dopo 4 h.: 0,82; dopo 5 h: 0,83.
Abbassamento glicemico totale: 0,17; abbassamento glicemico percentuale: 17.

Da questo primo gruppo di ricerche risulta che in generale, l'estratto paratiroideo, nella dose e nella maniera da me somministrato, produce nei soggetti normali un abbassamento del tasso glicemico a digiuno, sia pure di grado discreto.

Su 14 casi, infatti, in 13 si è avuto un chiaro abbassamento della glicemia, mentre in un solo soggetto (caso 8°) si è avuto invece un aumento discreto del tasso glicemico.

Nei riguardi del caso 11° nel quale si è avuto l'abbassamento minimo del tasso glicemico è da tener presente che, come ho riportato sopra, esso anche all'adrenalina ha reagito in modo abnorme per cui è da sospettarsi che vi fossero state in lui delle turbe endocrine che non è stato possibile precisare accuratamente dato il breve periodo di osservazione in Clinica. Anche per il

caso 8° non mi è stato possibile indagare, per lo stesso motivo, le cause della reazione abnorme all'estratto paratiroideo.

Nei 13 casi nei quali si è avuto un netto abbassamento del tasso glicemico il massimo dell'ipoglicemia non si è avuto in tutti i soggetti alla medesima ora; infatti in un gruppo (casi: 2°; 3°; 4°; 5°; 6°) si è avuto nei primi 15-60 minuti successivi all'iniezione, in un altro gruppo (casi: 1°; 9°; 11°; 12°; 13°; 14°) si è avuto fra la quarta e la quinta ora, ed in due soggetti infine (casi 7°; 10°) si è avuto il massimo dell'ipoglicemia alla seconda ora.

È da notare inoltre che in quasi tutti i casi, a volte prima del massimo dell'ipoglicemia (caso: 10°) spesso dopo (casi: 1°; 2°; 3°; 6°), molto più spesso sia prima che dopo (casi: 4°; 5°; 7°; 9°; 12°; 13°; 14°), il tasso glicemico ha presentato alternativamente degli innalzamenti e degli abbassamenti spesso ad ondate, come per intervento alternato di ormoni antagonisti. Gli innalzamenti del tasso glicemico sono stati in generale (salvo nei casi: 4° e 6°) meno intensi degli abbassamenti.

L'abbassamento totale del tasso glicemico rispetto a quello iniziale (differenza fra glicemia iniziale e glicemia minima) è oscillato fra gr. 0,11 ‰ (caso: 11°) e gr. 0,64 ‰ (caso: 5°), l'abbassamento glicemico percentuale, sempre rispetto alla glicemia iniziale, è oscillato fra 13 (caso: 11°) e 56 (caso: 5°), e nella maggioranza dei casi (casi: 1°; 3°; 5°; 6°; 7°; 9°; 10°; 11°; 12°; 13°; 14°) alla quinta ora il tasso glicemico rimaneva ancora al disotto di quello iniziale.

Risulta evidente da questi dati l'analogia con l'azione dell'insulina, infatti secondo le ricerche di Sendrail in seguito ad iniezione intramuscolare di 1/2 unità clinica d'insulina per Kg. di peso corporeo si avrebbe nei soggetti normali un abbassamento glicemico totale, rispetto al tasso iniziale, oscillante fra 0,18 e 0,33 p. 1000 (in media: 0,24). Diversa intensità d'azione che può essere anche in rapporto con le dosi diverse adoperate.

Risulta quindi in modo evidente l'azione ipoglicemizzante dell'estratto paratiroideo nei soggetti normali

B) *Azione dell'estratto paratiroideo sulla tolleranza degli idrati di carbonio nei soggetti normali.*

A tale scopo ho eseguito su soggetti sicuramente normali tre curve glicemiche: una dopo iniezione endomuscolare di 1 c. c. di « Sevparatirina », una dopo somministrazione di glucosio (2 gr. per Kg. di peso corporeo), una dopo somministrazione contemporanea della stessa dose di glucosio per os e di 1 c. c. di « Sevparatirina » per via intramuscolare.

Ognuna di queste prove è stata eseguita nelle medesime ore allo scopo di evitare l'influsso delle modificazioni orarie del tasso glicemico, inoltre ho creduto opportuno anche fare intercedere qualche giorno di intervallo fra l'una e l'altra allo scopo di evitare eventuali interferenze negli effetti.

I soggetti in esame erano nelle medesime condizioni delle esperienze descritte precedentemente.

Il sangue è stato prelevato sempre allo stesso modo delle esperienze riferite prima ed ai medesimi intervalli di tempo. Il dosaggio è stato eseguito sempre sul plasma e col metodo di Folin e Wu.

Ecco i risultati ottenuti (riporto qui di nuovo per ogni caso la curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo, per maggiore chiarezza):

Caso I. — S. R., di a. 31.
Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.
Glicemia a digiuno: 1,14; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,28; dopo 30': 0,50; dopo 1 h.: 1,14; dopo 2 h.: 1,03; dopo 3 h.: 1,00; dopo 4 h.: 1,07; dopo 5 h.: 1,00.
Curva glicemica dopo somministrazione di 150 *gr. di glucosio* (2 gr. per Kg. di peso corporeo).
Glicemia a digiuno: 1,00; 15' dopo la somministrazione di glucosio: 1,64; dopo 30': 1,60; dopo 1 h.: 1,35; dopo 2 h.: 1,21; dopo 3 h.: 1,25; dopo 4 h.: 1,28; dopo 5 h.: 1,28.
Curva glicemica dopo somministrazione contemporanea di 150 *gr. di glucosio e di estratto paratiroideo.*
Glicemia a digiuno: 1,25; dopo 15' dalla somministrazione di glucosio e di estratto paratiroideo: 1,07; dopo 30': 1,42; dopo 1 h.: 1,42; dopo 2 h.: 1,21; dopo 3 h.: 1,14; dopo 4 h.: 1,03; dopo 5 h.: 1,25.

Caso II. — C. A., di a. 16.
Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.
Glicemia a digiuno: 1,07; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,00; dopo 30': 1,11; dopo 1 h.: 0,96; dopo 2 h.: 0,74; dopo 3 h.: 0,86; dopo 5 h.: 0,70.
Curva glicemica dopo somministrazione di 125 *gr. di glucosio* (2 gr. per Kg. di peso corporeo).
Glicemia a digiuno: 0,97; dopo 15' dalla somministrazione di glucosio: 1,06; dopo 30': 1,30; dopo 1 h.: 1,66; dopo 2 h.: 1,04; dopo 3 h.: 1,20; dopo 4 h.: 0,73; dopo 5 h.: 0,86.
Curva glicemica dopo somministrazione contemporanea di 125 *gr. di glucosio e di estratto paratiroideo.*
Glicemia a digiuno: 1,05; dopo 15' dalla somministrazione di glucosio e di estratto paratiroideo: 1,25; dopo 30': 1,28; dopo 1 h.: 1,48; dopo 2 h.: 1,00; dopo 3 h.: 0,90; dopo 4 h.: 0,95; dopo 5 h.: 1,11.

Caso III. — C. G., di a. 17.
Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.
Glicemia a digiuno: 0,99; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,05; dopo 30': 0,90; dopo 1 h.: 0,92; dopo 2 h.: 1,02; dopo 3 h.: 0,85; dopo 4 h.: 0,82; dopo 5 h.: 0,83.
Curva glicemica dopo somministrazione di 104 *gr. di glucosio* (2 gr. per Kg. di peso corporeo).
Glicemia a digiuno: 1,13; dopo 15' dalla somministrazione di glucosio: 1,48; dopo 30': 1,81; dopo 1 h.: 1,47; dopo 2 h.: 0,96; dopo 3 h.: 0,86; dopo 4 h.: 0,98; dopo 5 h.: 1,05
Curva glicemica dopo somministrazione contemporanea di 104 *gr. di glucosio e di estratto paratiroideo.*
Glicemia a digiuno: 0,76; dopo 15' dalla somministrazione di glucosio e di estratto paratiroideo: 1,07; dopo 30': 1,00; dopo 1 h.: 1,07; dopo 2 h.: 0,63; dopo 3 h.: 0,57; dopo 4 h.: 0,85; dopo 5 h.: 1,11.

Questo gruppo di ricerche dimostra in modo chiaro che l'estratto paratiroideo fa aumentare nei soggetti normali la tolleranza per gli idrati di carbonio, infatti in tutti e tre i casi esaminati concordemente la curva glicemica ottenuta dopo somministrazione contemporanea di 2 gr. di glucosio per Kg. di peso corporeo per os e di estratto paratiroideo per via intramuscolare è stata sempre più bassa di quella ottenuta, negli stessi soggetti, somministrando soltanto la stessa dose di glucosio.

Questi dati, quindi, confermano ancora una volta la sicura azione ipoglicemizzante dell'estratto paratiroideo e l'analogia con l'azione dell'insulina.

C) *Rapporti fra l'azione dell'estratto paratiroideo e l'azione dell'adrenalina sul tasso glicemico nei soggetti normali.*

Per tale studio ho eseguito su ogni soggetto normale cinque curve glicemiche: una dopo iniezione di 1 c. c. di « Sevparatirina »; una dopo iniezione di 1 c. c. di adrenalina al ‰ (Parke Dawis); una dopo iniezione di 1 c. c. di « Sevparatirina » ed 1 c. c. di adrenalina al ‰ iniettate contemporaneamente (ma separatamente, una per ciascun lato); una dopo iniezione di 1 c. c. di « Sevparatirina » e dopo un'ora di 1 c. c. di adrenalina al ‰; un'ultima dopo iniezione prima di 1 c. c. di adrenalina al ‰ e dopo un'ora di 1 c. c. di « Sevparatirina » (iniettate sempre una per ciascun lato).

Ognuna di queste prove è stata eseguita sempre alla stessa ora e con qualche giornata d'intervallo fra l'una e l'altra per motivi detti innanzi.

I soggetti in esame erano nelle medesime condizioni delle esperienze descritte precedentemente.

Il sangue è stato prelevato sempre allo stesso modo delle esperienze riferite prima e ai medesimi intervalli di tempo. Il dosaggio dello zucchero è stato eseguito sempre sul plasma e con il metodo di Folin e Wu.

Trascrivo qui i risultati ottenuti (anche qui per il motivo detto dianzi riporto per ogni caso la curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo):

Caso I. — C. A., di a. 16.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 1,07; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,00; dopo 30': 1,11; dopo 1 h.: 0,96; dopo 2 h.: 0,74; dopo 3 h.: 0,86; dopo 5 h.: 0,70.

Curva glicemica dopo iniezione di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,89; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 1,54; dopo 30': 1,61, dopo 1 h.: 2,00; dopo 2 h.: 1,47; dopo 3 h.: 0,65; dopo 4 h.: 0,53; dopo 5 h.: 0,80.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di estratto paratiroideo e di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,80; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e di adrenalina: 1,06; dopo 30': 1,63; dopo 1 h.: 1,73; dopo 2 h.: 0,88; dopo 3 h.: 0,74; dopo 4 h.: 0,62; dopo 5 h.: 0,74.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,91; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,05; dopo 30': 0,95; dopo 1 h.: 1,08; s'inietta 1 cc. di adrenalina al ‰; dopo un'altra ora: 1,49; dopo 3 h.: 0,85; dopo 4 h.: 0,65; dopo 5 h.: 0,78.

Curva glicemica dopo iniezione prima di 1 cc. di adrenalina al ‰ e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 0,74; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 0,90; dopo 30': 1,27; dopo 1 h.: 1,37; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 0,83; dopo 3 h.: 0,78; dopo 4 h.: 0,78; dopo 5 h.: 0,78.

Caso II. — L. A., di a. 26.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 0,82; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,76; dopo 30': 0,73; dopo 1 h.: 0,80; dopo 2 h.: 0,48; dopo 3 h.: 0,49; dopo 4 h.: 0,50; dopo 5 h.: 0,52.

Curva glicemica dopo iniezione di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,63; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 0,95; dopo 30': 1,15; dopo 1 h.: 1,17; dopo 2 h.: 0,87; dopo 3 h.: 0,71; dopo 4 h.: 0,67, dopo 5 h.: 0,64.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di adrenalina al ‰ e di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 0,66; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e di adrenalina al ‰: 1,08; dopo 30': 1,11; dopo 1 h.: 1,17; dopo 2 h.: 0,83; dopo 3 h.: 0,64; dopo 4 h.: 0,68; dopo 5 h.: 0,66.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,60; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,54; dopo 30': 0,52; dopo 1 h.: 0,55; s'inietta 1 cc. di adrenalina al ‰; dopo un'altra ora: 0,93; dopo 3 h.: 0,59; dopo 4 h.: 0,57; dopo 5 h.: 0,58.

Curva glicemica dopo iniezione prima di 1 cc. di adrenalina al ‰ e dopo un'ora di estratto paratirodeo.

Glicemia a digiuno: 0,69; dopo 15' dall'iniezione di 1 cc. di adrenalina al ‰: 0,70; dopo 30': 0,70; dopo 1 h.: 0,71; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 0,74; dopo 3 h.: 0,83; dopo 4 h.: 0,76; dopo 5 h.: 0,76.

CASO III. — V. L., di a. 35.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 1,05; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,96; dopo 30': 0,93; dopo 1 h.: 0,98; dopo 2 h.: 1,00; dopo 3 h.: 0,93; dopo 4 h.: 0,74; dopo 5 h.: 0,88.

Curva glicemica dopo iniezione di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 1,00; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 1,28; dopo 30': 1,36; dopo 1 h.: 1,35; dopo 2 h.: 1,06; dopo 3 h.: 1,00; dopo 4 h.: 0,93; dopo 5 h.: 0,95.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di estratto paratiroideo e di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 1,00; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina al ‰ e di estratto paratiroideo: 1,25; dopo 30': 1,37; dopo 1 h.: 1,62; dopo 2 h.: 1,11; dopo 3 h.: 0,82; dopo 4 h.: 0,77; dopo 5 h.: 0,90.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 1,03; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,87; dopo 30': 0,98; dopo 1 h.: 1,00; s'inietta 1 cc. di adrenalina al ‰; dopo un'altra ora: 1,21; dopo 3 h.: 1,09; dopo 4 h.: 1,05; dopo 5 h.: 1,00.

Curva glicemica dopo iniezione prima di 1 cc. di adrenalina al ‰ e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 0,95; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 1,56; dopo 30': 1,33; dopo 1 h.: 1,27; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 0,94; dopo 3 h.: 0,87; dopo 4 h.: 0,81; dopo 5 h.: 0,93.

CASO IV. — L. M., di a. 15.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 1,11; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,85; dopo 30': 0,84; dopo 1 h.: 0,90; dopo 2 h.: 0,76; dopo 3 h.: 0,75; dopo 4 h.: 0,74; dopo 5 h.: 0,85.

Curva glicemica dopo iniezione di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,96; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina: 1,00; dopo 30': 1,17; dopo 1 h.: 1,50; dopo 2 h.: 1,19; dopo 3 h.: 0,93; dopo 4 h.: 0,88; dopo 5 h.: 0,80.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di adrenalina al ‰ e di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 0,95; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina e di estratto paratiroideo: 1,42; dopo 30': 2,00; dopo 1 h.: 2,70; dopo 2 h.: 1,41; dopo 3 h.: 0,64; dopo 4 h.: 0,82; dopo 5 h.: 0,80.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di 1 cc. di adrenalina al ‰.

Glicemia a digiuno: 0,90; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 0,77; dopo 30': 0,75; dopo 1 h.: 0,74; s'inietta adrenalina al ‰; dopo un'altra ora: 2,43; dopo 3 h.: 1,50; dopo 4 h.: 0,60; dopo 5 h.: 0,63.

Curva glicemica dopo iniezione prima di 1 cc. di adrenalina al ‰ e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 1,11; dopo 15' dall'iniezione di adrenalina al ‰: 1,96; dopo 30': 2,08; dopo 1 h.: 2,85; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 1,81; dopo 3 h.: 0,70; dopo 4 h.: 0,86; dopo 5 h.: 0,96.

Non completamente concordi sono i risultati di questo ultimo gruppo di ricerche. Sarebbe stato molto interessante poterle estendere ad un maggior

numero di soggetti, ma mi è stato assolutamente impossibile. Si comprendono facilmente le difficoltà enormi incontrate per sperimentare in soggetti sicuramente normali, consci quindi di essere tali, e sobbarcantesi a cinque curve glicemiche cioè a quaranta prelevamenti di sangue e ad una degenza di almeno dieci giorni in Clinica, dato che, come ho premesso sopra, fra ogni prova ho lasciato trascorrere per lo meno un giorno di riposo.

Dall'esame dei risultati ottenuti nel 1° caso di questo gruppo di ricerche risulta che iniettando contemporaneamente estratto paratiroideo ed adrenalina si ha una curva glicemica leggermente più bassa di quella ottenuta iniettando soltanto la stessa dose di adrenalina, si avrebbe insomma una neutralizzazione degli effetti di questi due ormoni. Complessivamente ha prevalso senza dubbio l'aumento del tasso glicemico per il fatto che l'iperglicemia adrenalinica è molto più notevole dell'ipoglicemia prodotta dall'estratto paratiroideo.

Nel caso 2°, al contrario, sia iniettando soltanto adrenalina sia iniettando contemporaneamente adrenalina ed estratto paratiroideo si è avuto il massimo della iperglicemia dopo un'ora con un tasso glicemico di 1,17 ‰ in ambedue le prove, nonostante che il tasso glicemico iniziale fosse stato pressocchè identico e precisamente di 0,63 ‰ nella prima prova, e di 0,66 ‰ nella seconda prova.

Nei casi 3° e 4° la iperglicemia prodotta dalla iniezione contemporanea di adrenalina e di estratto paratiroideo è stata sempre maggiore di quella prodotta dalla sola adrenalina, specialmente nel caso 4°.

I risultati di questi due ultimi casi sono concordi con quelli ottenuti da Seelig in un caso di diabete lieve, nel quale dopo iniezione contemporanea di 1 mgr. di adrenalina e di 50 unità di estratto paratiroideo egli ha riscontrato un aumento del tasso glicemico analogo a quello descritto da Mac Leod per somministrazione contemporanea di insulina e di adrenalina.

Iniettando invece prima estratto paratiroideo e dopo un'ora 1 mgr. di adrenalina l'iperglicemia adrenalinica è stata in tre casi (casi: 1°; 2°; 3°) inferiore a quella ottenuta dopo iniezione della stessa dose di adrenalina, probabilmente per neutralizzazione parziale dell'effetto di quest'ultima da parte dell'estratto paratiroideo.

Anche questi dati concordano con quelli ottenuti da Seelig in quattro epatopazienti ed in un diabetico grave e rassomigliano ai dati ottenuti da Mac Leod per soppressione dell'ipoglicemia insulinica da adrenalina. In un solo caso (caso 4°) invece l'iperglicemia adrenalinica provocata un'ora dopo l'iniezione di estratto paratiroideo è stata notevolmente superiore a quella determinata dalla sola iniezione di adrenalina.

I risultati ottenuti invece iniettando prima adrenalina e dopo un'ora estratto paratiroideo sono molto discordi e tali da non permettere, a mio avviso, di trarre conclusioni di sorta.

Infatti nel caso 1° l'iperglicemia prodotta nella prima ora dall'adrenalina è stata inferiore a quella che si era ottenuta in precedenza con la stessa dose di farmaco, e dopo l'iniezione di estratto paratiroideo si è avuto un abbassamento del tasso glicemico inferiore a quello che si era ottenuto dopo iniezione di sola adrenalina, ma bisogna tener conto anche che l'iperglicemia a sua volta era stata di minore intensità.

Nel caso 2° invece non si è avuto un aumento apprezzabile del tasso glicemico dopo un'ora dall'iniezione di adrenalina, dopo due ore dall'iniezione

di estratto paratiroideo si è avuto invece un lievissimo aumento del tasso glicemico (0,12 ‰) e di breve durata.

Nei casi 3° e 4° l'aumento del tasso glicemico prodotto in un'ora dalla adrenalina è stato alquanto superiore a quello che si era ottenuto in una prova precedente con la stessa dose di farmaco, e dopo l'iniezione di estratto paratiroideo si è avuto un abbassamento del tasso glicemico maggiore di quello che si era ottenuto dopo somministrazione della sola adrenalina. Non credo facile poter stabilire con esattezza se questo maggiore abbassamento del tasso glicemico debba attribuirsi all'azione dell'estratto paratiroideo oppure, ipotesi forse più probabile, alla maggiore iperglicemia che era stata prodotta in questa prova dalla adrenalina.

Dall'insieme di quest'ultimo gruppo di ricerche io credo si possa concludere che in linea generale l'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei riguardi dell'adrenalina è analoga a quella dell'insulina.

Dalle mie ricerche quindi risulta che l'estratto paratiroideo, iniettato nella dose e nella maniera da me adoperata, determina nei soggetti normali un netto abbassamento del tasso glicemico ed un aumento della tolleranza per gli idrati di carbonio. La sua azione ipoglicemizzante inoltre, nei riguardi dell'iperglicemia adrenalinica, rassomiglia molto a quella dell'insulina. È evidente quindi che l'estratto paratiroideo ha sul tasso glicemico un'azione insulino-simile.

In base a queste mie ricerche non è possibile poter stabilire nei minimi particolari il meccanismo d'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico, è da presumere però che esso agisca attraverso il sistema parasimpatico dato che le paratiroidi con il pancreas, l'epifisi, le gonadi, il timo, la corteccia surrenale, fanno parte del gruppo di ghiandole endocrino-parasimpatiche che presiedono ai processi anabolici.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali. A tale scopo ha eseguito tre gruppi di ricerche: azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico, azione dell'estratto paratiroideo sulla tolleranza per i carboidrati, rapporti fra l'azione dell'estratto paratiroideo e l'azione della adrenalina sul tasso glicemico.

Dalle ricerche eseguite risulta che l'estratto paratiroideo produce, quasi costantemente (13 casi su 14), un abbassamento del tasso glicemico oscillante fra 13 e 56 per cento; produce costantemente un aumento della tolleranza per i carboidrati, e nei riguardi dell'adrenalina ha in generale un comportamento quasi analogo a quello della insulina.

L'A. ritiene quindi che l'estratto paratiroideo ha sul tasso glicemico, nei soggetti normali, un'azione insulino-simile.

BIBLIOGRAFIA.

1) CLARK G. A. *Interrelation of parathyroids, suprarenals and pancreas.* Journ. of Phys., 1924, LVIII, 294-301.

2) COELHO E. e DE OLIVEIRA C. *Parathormone et métabolisme des hydrates de carbone.* C. R. Soc. de Biol., 1032, CIX, 497-498.

3) DONATI M. *Malattie da lesioni delle paratiroidi.* Relazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.

4) EPPINGER H., FALTA W. und. RUDINGER C. *Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion.* Zeits. f. Klin. Med., 1908, LXVI, 1-52.

5) Ferrannini A. *L'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali e nei diabetici.* (Nota preventiva) Boll. della Accad. Pugliese di Scienze, 1933.
6) Id. *L'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali e nei diabetici.* (Nota preventiva). Comunicazione al XXXIX Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pavia, 1933.
7) Fumagalli R. *Paratiroide e pancreas.* Comunicazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.
8) Ghiron. *L'importanza delle paratiroidi secondo le moderne vedute.* Pozzi, 1924.
9) Greenwald J. *Some chemical changes in the blood of dogs after thyroparathyroidectomy.* Jour. of Biol. Chem., 1924, LXI, 649-657.
10) Hastings A. B. and Murray H. A. *Observations on parathyroïdectomized dogs.* Journ. of Biol. Chem., 1921, XLVI, 233-256.
11) Hirsch R. *Glykosurie nach Schilddrüsenextirpation bei Hunden.* Zeits. f. exper. Pathol. u. Ther., 1906, III, 393-400.
12) Högler F. und Zell F. *Ein Beitrag zur hormonalen Blutzuckerregulation. (Ueber die Wirkung von Parathormone auf den Blutzucker).* Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1933, 86, 144-157.
13) Magenta M. A. *Action de l'insuline sur les animaux ayant subi l'abiation des parathyroïdes.* C. R. Soc. de Biol. 1926, XCV, 817-818.
14) Mattioli M. *Sull'iperinsulinismo e sua azione sugli organi a secrezione interna.* Morgagni 1933, n. 20, 611-617.
15) Parhon C. J. et Cahane. *Sur la teneur du foie en glicogène chez les animaux recevant en injection de l'extrait parathyroïdien de Collip.* C. R. Soc. de Biol., 1929, 101, 1179-1180.
16) Parhon C. J. et Dévérici H. *Note sur la glycémie, le calcium et la cholestérine du serum chez les animaux éthyroïdés ou après ablation des parathyroïdes et des thyroïdes.* C. R. Soc. de Biol., 1926, XCV, 787, 789.
17) Perracchia G. C. *Paratiroidi e surrenali.* Comunicazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.
18) Pescatori F. e Bernabeo E. *Paratiroidi ed apparato insulare nella patologia del sistema vascolare.* Comunicazione al XL della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.
19) Pescatori F. e Bernabeo E. *Lesioni anatomiche da paratormone. Pathologica,* 1934, XXVI.
20) Reed C. I. *Carbohydrate metabolism in parathyroïdectomized dogs.* Amer. Journ. of Physiol., 1929, LXXXIX, 230-238.
21) Id. *The effects of insulin on parathyroïdectomized dogs.* Ibid., 1929. LXXXIX, 239-242. 1929, LXXXIX, 239-242.
22) Salvesen H. A. *The function of the parathyroids.* Journ. of Biol. Chem., 1923, LVI, 443-456.
23) Seelig S. *Epithelkörperchenwirkung Pancreas und Blutzuckerregulation.* Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1931, 78, 796-802.
24) Sendrail M. *L'epreuve de tolerance a l'insuline.* Ann. de Méd., 1930, 22, 289-312.
25) Sisto P. *Malattie da lesioni delle paratiroidi.* Relazione al XXXIX Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pavia, 1933.
26) Stoland O. O. *The influence of parathyroid tetany on the liver and the pancreas.* Amer. Journ. of Physiol., 1914, XXXIII, 283-299.
27) Takahasi Y. *Zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. II Mitt. Einfluss der Schilddrüse und der Epithelkörperchen auf den Stoffwechsel.* Okayama Jgakkai-Zasshi Jg., 1926, n. 442, 1159-1169.
28) Underhill F. P. and Blatherwick N. R. *Studies in carbohydrate metabolism. VI The influence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen of the liver.* Journ. of Biol. Chem., 1914, XVIII, 87-90.
29) Underhill F. P. and Saiki T. *The influence of complete thyroidectomy and of thyroid feeding upon certain phases of intermediary metabolism.* Journ. of Biol. Chem., 1908, V, 225-241.
30) Watanabe C. K. *Studies in the metabolic exchanges induced by administration of guanidine bases. I Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content.* Journ. of Biol. Chem., 1918, XXXIII, 253-265.

31) WINTER L. B. and SMITH W. *On a possible relation between the pancreas and the parathyroids*. Journ. of Physiol., 1923, LVIII, 108-110.
32) ZUNZ E. et LA BARRE J. *Action de l'extrait parathyroïdien sur l'insulino-secretion*. C. R. Soc. de Biol., 1933-CXII, 1544.
33) ZUNZ E. et LA BARRE J. *Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancreas*. XII. *Action de l'hormone parathyroidienne sur l'insulino-sécrétion*. Arch. Intern. de Physiol., 1933, fasc. 2.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PERUGIA
Direttore: Prof. R. SILVESTRINI

Sul contenuto in glucosio della saliva.
(Risposta alla nota critica di A. Luisada)

Dott. GIUSEPPE DESSY, assistente.

In una mia nota apparsa in *La Diagnosi*, 1934, fasc. V, pag. 327, riguardante il contenuto in glucosio della saliva di individui normali e diabetici, venni alla conclusione che nello stato normale ed in iperglicemie di media intensità, non esisteva glucosio nella saliva.

Queste mie affermazioni venivano ad essere in netto contrasto con quelle espresse dal Luisada (1), il quale, unico tra gli AA. che si occuparono dell'argomento, ammise, anche in condizioni normali, la presenza di glucosio nella saliva. Il Luisada replicò (2) al mio lavoro con critiche che riguardano particolarmente la tecnica e che possono così riassumersi:

1) mancato uso del metodo da lui usato;
2) impiego di un metodo poco sensibile (*);
3) impiego di materiale in quantità troppo scarsa.

È da premettersi da un punto di vista generale che con le mie ricerche non ho inteso di controllare la sensibilità di un metodo, ma addivenire alla certezza dell'esistenza, o meno, di glucosio nella saliva: qualunque metodo che offra garanzie di sensibilità e precisione deve essere ritenuto adatto allo scopo.

Per ciò che riguarda poi il metodo da me impiegato, faccio rilevare che il Folin-Wu è considerato da quasi tutti gli AA. americani, tra i quali anche il Mathews (3), come il migliore per determinare lo zucchero nel sangue. Circa la modifica di Fontés e Thivolle, seguita nelle mie ricerche, F. Nepveux (4) scrive: « cette méthode, exécutée dans les conditions précisées par les auteurs donne des résultats précis » (pag. 763).

Non so in base a quali dati il Luisada abbia stabilito la quantità di cc. 0,10 per ogni mio dosaggio sulla saliva: scrissi infatti *chiaramente* nella mia nota che in questi adoperavo quantità di materiale doppia rispetto a quella utilizzata per la determinazione della glicemia. È comunemente noto come nel m. Folin-Wu e nelle sue modificazioni si usino per ogni dosaggio cc. 0,20

(*) Il Luisada, come prova della scarsa sensibilità del m. F. W. porta uno dei miei casi con glicemia 0,56 ‰. Trattandosi di soggetti a digiuno non è poi così eccezionale trovare questi valori, spesso del tutto transitori. È notorio poi come Franck, Nakayama, Lieffmann e Stern considerino ancora entro i limiti normali glicemie del 0,60-0,65 ‰.

di sangue: per le mie ricerche sulla saliva ho adoperato quindi cc. 0,40 di materiale, quantità di poco inferiore a quella usata dal Luisada stesso (cc. 0,50).

Dopo la nota del Luisada ho voluto ad ogni modo controllare la precisione e la sensibilità del metodo da me usato. Per sicurezza maggiore ho diminuito ancora la quantità dei liquidi dealbuminizzanti (tungstato sodico 10 per cento e acido solforico 2/3 N), portandoli rispettivamente a cc. 0,25 per un volume finale di cc. 5, lasciando invariata la quantità del liquido da dosare. Ho usato, in luogo della saliva, pari quantità di soluzioni di glucosio al 0,05, al 0,10 e al 0,20 ‰: ho ottenuto costantemente risultati positivi, con cifre di titolazione assai vicine a quelle reali (ad es. 0,095 ‰ per la soluzione di glucosio al 0,10 ‰): ciò mi ha dimostrato che il metodo Folin-Wu, modificato da Fontés e Thivolle è sensibile e preciso per tutti gli scopi della clinica.

Ho eseguito i dosaggi con la tecnica identica nella saliva di 12 individui normali, ottenendo *costantemente risultati negativi*.

Ho voluto inoltre utilizzare per la ricerca *diretta* del glucosio nella saliva la reazione più caratteristica e sensibile degli zuccheri, la reazione cioè degli osazoni, che ho eseguito secondo la tecnica di Quagliariello e Caponetto (5): mentre ho ottenuto con netta evidenza i cristalli di fenilglucosazone con soluzioni controllo al 0,05, 0,10 e 0,20 ‰, eseguendo la ricerca sulla saliva di 14 individui normali e di un diabetico con glicemia del 2,56 per mille, ho avuto *costantemente* risultati negativi.

Queste ricerche e le considerazioni sopra esposte *confermano esattamente quanto ho affermato nel mio lavoro precedente, che cioè — a differenza di quanto risultò al Luisada — la saliva nello stato normale e in stati iperglicemici di media intensità (inferiori al 5 ‰) non contiene glucosio.*

Non metto affatto in dubbio che il Luisada, usando il Bang-Condorelli, abbia ottenuto valori positivi di riduzione; ma tale riduzione è riferibile al glucosio? È noto come la fissazione dello iodio si possa avere nel metodo per molte altre sostanze che non sia il glucosio; è raccomandato infatti da tutti gli AA. di usare reagenti *purissimi*, e lo stesso Condorelli (6) consiglia di determinare lo scarto dei reagenti, scarto che praticamente si verifica sempre. Scrive il Rondoni (7): « Bisogna... notare che nel Bang in tutte le modificazioni circa 3-5 % della riduzione totale è dovuto a corpi diversi dallo zucchero... : questo errore è trascurabile spesso, non lo è più quando si devono valutare gravi ipoglicemie... » (pagg. 939-940). Lo stesso Luisada ha osservato come la mucina della saliva dia riduzione al Bang.

Il fatto poi che esistano nelle ricerche del Luisada scarti troppo forti nei valori glicoscialici tra un individuo e l'altro a pari glicemia, sia allo stato normale che nel diabete (*), porta ad ammettere con ogni verisimiglianza che le cifre attribuite al glucosio siano invece da riferirsi ad altre sostanze della saliva ad azione iodo-fissatrice, non albuminoidee, una delle quali deve essere considerata senza dubbio la mucina.

Sono di conferma a questo concetto i risultati da me ottenuti determinando i valori di glucosio nella saliva di 5 normali con il metodo di Bang-

---

(*) Il Luisada trova ad es. in 4 individui con glicemia 1,05 ‰ glicoscialia (su saliva demucinizzata) rispettivamente del 0,04, 0,27, 0,08, 0,22; ed in due diabetici con glicemia quasi eguale (2,35 e 2,40) rispettivamente 0,07 e 0,42 ‰ !

Condorelli, di Hagedorn-Jensen, di Folin-Wu modificato e controllando con la reazione del glucosazone. Mentre le due ultime prove mi hanno dato valori negativi, la titolazione iodometrica con i due primi metodi ha posto in evidenza valori che, in base al controllo sopratutto della reazione dell'osazone, devono essere messi in rapporto con la presenza nella saliva di sostanze ad azione riducente, diverse dal glucosio, ma capaci egualmente di modificare, per azione iodo-fissatrice, la titolazione con il tiosolfato.

Tra queste sostanze ho ragione di ritenere, in base a mie ricerche in corso, che abbia importanza notevole l'enzima amilolitico salivare, del quale tanti caratteri sono ancora oscuri.

RIASSUNTO.

L'A., in risposta ad una nota del Luisada, ha eseguito altre ricerche sulla saliva in rapporto al contenuto in glucosio, ed ha ottenuto *costantemente* risultati negativi, confermando perciò esattamente quanto aveva asserito nel suo precedente lavoro.

I valori positivi ottenuti dal Luisada sono dovuti, secondo l'A., alla presenza nella saliva di altre sostanze riducenti diverse dal glucosio.

BIBLIOGRAFIA.

1) LUISADA A. *Ricerche sulla glicoscialia dei normali e dei diabetici.* Il Policlinico, Sez. Med., XLI, 388-403, 1934.
2) ID. *Sul contenuto in glucosio della saliva.* Ibid., XLII, 134-135, 1935.
3) MATHEWS A. P. *Chimica Fisiologica*, trad. ital., vol. II. Vallardi Edit., Milano, 1932.
4) NEPVEUX F. in: M. LABBÉ, H. LABBÉ, NEPWEUX F. Techniques de Laboratoire; Masson, Paris, 1932.
5) QUAGLIARIELLO e CAPONETTO cit. RONDONI. *Elementi di Biochimica*, 1933.
6) CONDORELLI L. *Tecnica microchimica*, Idelson, Napoli, 1931.
7) RONDONI P. *Elementi di biochimica*, U. T. E. T., Torino, 1933.

Risposta al Dr. Dessy.

(Dott. A. LUISADA)

Dalla Nota del Dott. Dessy, che immediatamente precede, è da rilevare che l'A. ha eseguito, per controllo, nuovi dosaggi della glicoscialia con quattro metodi: il Bang-Condorelli, il Hagedorn-Jensen, il Folin-Wu e la reazione del glucosazone. *Coi primi due trova dei valori positivi, confermando quindi le mie ricerche;* cogli ultimi due, valori negativi. Dato che *i primi due metodi sono al momento attuale i migliori* — perchè più fedeli e più sensibili (ed è per questo che mi sono servito di uno di essi per le mie ricerche) — mentre gli ultimi due, per comune nozione, hanno sensibilità minore, credo che non vi sia da aggiungere altro. Nè merita di tornare su dettagli di tecnica, come quello dello scarto dei reagenti, che naturalmente va eseguito ogni volta.

Credo utile, in ogni modo, ricordare che gli enzimi vengono inattivati e alterati dai procedimenti di dealbuminizzazione, di ebollizione e di acidificazione, ai quali i liquidi vengono sottoposti col metodo Bang-Condorelli prima della titolazione: ciò rende impossibile l'ultima ipotesi di Dessy.

Con la presente Nota s'intende chiusa definitivamente la polemica relativa a questo argomento. LA REDAZIONE.

IV.

OSPEDALE PROVINCIALE S. MARIA DELLA PIETÀ - ROMA.

Sulla "ptosis palpebralis consensualis„.
(Una forma di paralisi sopranucleare).

Dott. AUGUSTO GIANNELLI
docente di Neuropatologia, di Psichiatria e Clinica psichiatrica.

Nel 1906 l'autore del presente lavoro descrisse in una breve nota un fenomeno che denominò « ptosi palpebrale consensuale »: all'abbassamento passivo di una palpebra superiore (occhio con visus normale) seguiva la caduta di quella dell'altro lato (occhio amaurotico); quando si copriva invece con uno schermo l'occhio con visus normale, tutte e due le palpebre superiori si abbassavano.

In seguito l'autore ha avuto occasione di accertare altre volte il detto fenomeno con durata più o meno prolungata dell'abbassamento delle due palpebre; ma solo in altri due casi lo ha riscontrato nella forma bene chiara come era nelle due prime osservazioni: perciò l'autore ritiene utile pubblicare le quattro osservazioni, tanto più che in una ha eseguito l'esame microscopico seriale del tronco dell'encefalo, e in un'altra il fenomeno era associato ad emiparesi con deviazione coniugata dello sguardo verso il lato opposto, e nella quale il fenomeno scomparve con la guarigione della emiparesi in seguito alla cura specifica antiluetica.

OSSERVAZIONE I. — B. E., 30 anni; crisi convulsive epilettiformi da alcuni anni; in seguito mastoidite destra con operazione, seguita da paralisi del VII paio dei nervi cranici.

Esame neurologico: solco naso labiale destro spianato; rima palpebrale destra meno ampia della sinistra; (paralisi del n. VII destro, a tipo periferico). Ad occhi chiusi fortemente, la resistenza all'apertura forzata degli occhi da parte dell'esaminatore è nulla a destra, buona ma un po' diminuita a sinistra in confronto della media normale; arcata palatina destra sollevata; ugola deviata a sinistra: pupille uguali, con iridi pronte alla luce, all'accomodazione, alla convergenza; sensibilità superficiale e profonda normale. Visus abolito a destra con *fundus oculi* normale. Se mentre la paziente guarda lontano avanti a sè, l'esaminatore abbassa con un dito la palpebra superiore sinistra (occhio sano) la pupilla destra si dilata un poco, il bulbo oculare destro tende a ruotare in dentro ed in basso, e la sua palpebra superiore si abbassa con alcune oscillazioni fino a chiudere del tutto il bulbo oculare, senza che si manifesti alcuna contrazione nel muscolo orbicolare dell'occhio e della palpebra di sinistra. Se si copre l'occhio sinistro (sano) colla mano o con uno schermo, si abbassa la palpebra superiore dell'occhio sinistro e di quello destro (donde il nome di ptosi palpebrale consensuale): ed anche qui senza accenno a contrazione nel territorio dell'orbicolare sinistro. Le due palpebre superiori rimangono abbassate per tutto il tempo della copertura del bulbo oculare sinistro (sano); ma appena cessata questa copertura le due palpebre superiori tornano alla posizione abituale. Mentre le palpebre sono abbassate non si osserva alcuna contrazione nel territorio dei muscoli orbicolari; la cute delle palpebre e degli angoli palpebrali si mantiene liscia,

senza rughe; le palpebre non presentano alcuna resistenza alle prove che l'esaminatore fa di sollevare o l'una o l'altra premendovi leggermente sopra con un dito.

Negli esperimenti sopra indicati la paziente non riesce colla propria volontà ad impedire la caduta della palpebra superiore destra, e tanto meno a sollevarla anche di poco quando la caduta è avvenuta; nei tentativi non si produce alcun sollevamento del sopracciglio destro (qui vi è la paralisi a tipo periferico dei muscoli innervati del n. facciale). Se si fanno gli stessi esperimenti nell'occhio destro (amaurotico) la pupilla dell'occhio sinistro (sano) si dilata, ma la palpebra superiore rimane sollevata, immobile.

La paziente non è capace di chiudere di sua volontà isolatamente l'occhio destro (amaurotico) (paral. del VII a tipo periferico); però la malata può chiudere isolatamente l'occhio sinistro (sano), mettendosi allora in rilievo i segni della contrazione dell'orbicolare dell'occhio sinistro; non si produce in tal caso l'abbassamento della palpebra superiore del lato opposto (destro, occhio amaurotico).

Osservazione II. — D. Ar., anni 32, contagiata di lues maritale, due aborti. Da alcuni anni dolori lancinanti agli arti inferiori; amaurosi a destra da atrofia grigia del nervo ottico; anisocoria (D. maggiore S.); pupille piccole; iridi rigide alla luce ed all'accomodazione; rotulei ed achillei mancanti; grande ipotonia arti inferiori; zona di Lähr classica; il riflesso palpebrale luminoso e come pure il riflesso dell'ammiccamento, quando si stimola l'occhio sinistro, si producono nei due lati: mancano quando lo stimolo si fa cadere sull'occhio destro (amaurotico). Deficienza di critica, disartrie classiche.

Allo stato di riposo la palpebra superiore destra è un poco meno elevata di quella sinistra. Quando la paziente chiude fortemente gli occhi la resistenza attiva all'apertura forzata di essi da parte dell'esaminatore risulta minore a destra (lato amaurotico).

Eseguendo gli artifici descritti nel caso precedente (cioè coprendo il bulbo oculare sinistro sano, od abbassando passivamente la sua palpebra superiore), si producono le stesse manifestazioni descritte nel caso precedente; solo qui le pupille non modificano la loro ampiezza (per lo stato patologico nel quale si trovano). Nei tentativi che la paziente fa di sollevare la palpebra superiore destra (lato amaurotico) quando la sinistra è tenuta abbassata dall'osservatore, o in quelli per sollevarle tutte e due quando l'occhio sinistro (sano) è coperto da uno schermo, si disegnano sulla fronte profonde rughe trasversali, i sopraccigli si sollevano alquanto, e le palpebre superiori, appena accennato un movimento di elevazione, ricadono immobili.

La paziente non è capace di chiudere isolatamente di sua volontà l'occhio destro (amaurotico), mentre chiude bene isolatamente quello sinistro (sano) senza che si produca la ptosi palpebrale nel lato opposto; però si manifestano sempre i segni della contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio i quali sono più marcati nel lato sinistro.

L'esito letale avviene alcuni mesi dopo (marasma, paralisi cardiaca) senza che si sia modificato in qualche modo il quadro morboso e la sintomatologia descritta.

L'autopsia mise in rilievo un ispessimento notevole della calotta cranica; profondi i solchi della arteria meningea media; ispessimento ed opacamento delle meningi molli, con ampie decorticazioni della sostanza grigia nella loro asportazione, specie sulle regioni parieto-occipitali. Atrofia diffusa della corteccia cerebrale.

Il tronco conservato in liquido Müller fu poi incluso in celloidina e sezionato in serie vertico-trasversale col metodo Weigert-Pal e con la fucsina o col carminio.

Il nucleo del settimo paio è normale nelle sue fibre e in tutti i gruppi delle sue cellule; normali i nuclei del quinto paio; normali le cellule del gruppo di Fuse. Il nucleo del sesto paio ha le cellule pallide e quasi sempre a coppia (Ziehen); nel suo interno sono piccoli segmenti di fibre. Esiste il così detto nucleo accessorio del VI paio (Pacetti), che lo Ziehen riferisce invece al VII paio, ed il numero delle sue cellule varia nei singoli preparati. Non si veggono fibre del nucleo del VI passare nel campo del fascio longitudinale posteriore. Il nucleo del quarto paio ha cellule pallide ed in numero sensibilmente minore nel lato destro; l'intreccio delicato di fibre nel suo interno è anche minore del normale e molto più nel lato destro, dove la sottile fascia di fibre che scende medialmente ad esso ed arcuatamente in basso, è quasi scomparsa.

Le cellule del nucleo a ventaglio (tra i due nuclei del quarto paio sono conservate; tra esse è riconoscibile quel gruppetto di elementi meno grandi e che si continuano senza distinzione netta in basso con quelle situate nel prolungamento cuneiforme (*Angustiae* dello Ziehen) del pavimento (*Soleum griseum*) del quarto ventricolo, limitato bilateralmente dal fascio longitudinale posteriore. È ridotto notevolmente il gruppo di cellule situato nella sostanza grigia sopra il nucleo del quarto paio, nel mezzo e lateralmente, indicato dalla lettera K nella figura 459, pag. 225 del trattato di Kölliker

Il passaggio dal nucleo del quarto a quello del terzo paio avviene senza interruzione della colonna cellulare. La parte più distale del nucleo del terzo paio possiede in grado minore del normale il fine intreccio di fibre che lo abbraccia e lo circonda, e che riempie nella linea media lo spazio tra i nuclei dei due lati (*Radiatio interoculomotoria*, Ziehen).

Subito però questo intreccio si riduce rapidamente, e scompare quasi del tutto nella parte dorsale del gruppo principale laterale sia a destra che a sinistra, mentre conserva alcuni segmenti di fibre nella parte ventrale, le quali sembrano anche più scarse nel lato sinistro. Nell'*Angustiae* non si trovano mai quelle curvature serpentiformi di fibre descritte e disegnate dal Kölliker: vi sono solo le *fibrae rectae* in numero minore del normale.

Le cellule del gruppo laterale principale del terzo paio sono meglio conservate nella parte ventrale. Nella porzione distale del nucleo del III paio in corrispondenza della linea media, lungo la linea trasversa che unisce i due nuclei dorsali, vi è quel gruppo di cellule descritto dal Panegrossi (*nucleus dorso-centralis posterior*).

Il nucleo centrale di Perlia ha cellule poco colorite, ed i fascetti di fibre che lo limitano sono appena accennati.

Il nucleo di Edinger-Westphal si riconosce per il suo maggior chiarore sia nella parte verticale che in quella laterale; non ha fibre nel suo interno; le *fibrae rectae* che normalmente lo circondano sono ridotte a corti e pochi segmenti. Nelle istesse condizioni si trova il nucleo mediano anteriore. Meglio conservato è il nucleo di Darkschewitsch. Non è sempre riconoscibile quel gruppo cellulare situato nella parte più distale di esso, nel suo lato dorso-mediale, e che è stato ritenuto dallo Zeri come *nucleus accessorius medialis* del nucleo di Darkschewitsch.

Le fibre radicolari del terzo paio sono, in confronto coi preparati normali, ridotte a destra ed a sinistra, sia nella parte distale che in quella media e prossimale. La riduzione è marcata nel lato sinistro, dove ora è più appariscente nei fascicoli mediali ora più in quelli laterali. Raramente si osserva qualche piccolo segmento di arco di quelle fibre sottili che normalmente attraversano il fascio longitudinale posteriore: non si vede mai qualche fibra tendere all'incrociamento nella linea mediana. È ridotto assai quel complesso di finissime fibre che si trova nello *Stratum griseum* centrale dell'acquedotto (*anulus acqueductus*) sia medialmente alla parte ventrale ai due lati del *sulcus centralis medianus*, sia lateralmente (*fasciculi longitudinales anuli acquaeductus*, Ziehen) dei quali il mediale corrisponde al *fasciculus longitudinalis dorsalis* di Schütz.

Le cellule sparse nel tessuto grigio pericavitario dell'acquedotto ridotte di numero sono tutte molto pallide.

La superficie di sezione dei fascetti componenti il fascio longitudinale posteriore è meno compatta; il fascio fontaniforme di Meynert è rarefatto, come sono rarefatti i *fasciculi confines* di Ziehen. Ridotto è il reticolo del *nucleus intracongiuntivalis centralis* (*seu intracommissuralis* Wernekinkii) e del *nucleus subfascicularis*, descritti dal Frank.

Osservazione III. S. Andrea, 58 anni, vetturino, vedovo, due figli; la moglie non ebbe aborti; nega lues; abuso eccessivo di vino; R. W. nel sangue negativa. Da alcuni anni diminuzione progressiva del visus a sinistra, fino alla cecità completa, stabilitasi otto o nove anni avanti. Da due anni dolore retro sternale con diffusione al dorso ed alla spalla sinistra, e che sorge ad attacchi in giorni differenti, specie quando il paziente si è affaticato; in uno di tali attacchi vi fu perdita di coscienza e caduta in terra.

All'esame obbiettivo si rileva: dilatazione dell'arco dell'aorta; polso radiale aritmico e non sincrono nei due lati: toni aortici accompagnati da rumore aspro. Rima palpebrale destra maggiore della sinistra; la palpebra superiore sinistra è un poco meno elevata della destra; bulbo oculare sinistro ruotato all'esterno; rughe orizzontali sulla fronte marcate nella metà destra: VII, XII normali; rotulei vivaci; achilleo sin. debole, quello destro invertito e pronto; gastrocnemi pronti ed uguali; sensibilità profonda e superficiale normale. Cecità a sinistra da atrofia bianca del nervo ottico. Pupille piccole; iride destra mobile alla luce, quella sinistra non reagisce alla luce (amaurosi); le due iridi reagiscono alla convergenza. Il riflesso palpebrale luminoso stimolando a destra è pronto con reazione anche a sinistra, manca invece se si stimola a sinistra: così per il riflesso dell'ammiccamento. Con un soffio sulla faccia nella metà destra o nella metà sinistra (disponendo in modo che lo stimolo vada solo su una metà della faccia) rapidamente i due occhi si chiudono insieme e subito si riaprono. Normale il reflesso vestibolare. Quando si eseguono le manovre indicate nella prima osservazione si producono gli stessi fatti

descritti sopra, con l'avvertenza che in questo caso l'occhio amaurotico è quello sinistro, e la ptosi palpebrale consensuale avviene a sinistra, e che mentre la palpebra superiore sinistra si abbassa il bulbo oculare sinistro, che è deviato all'esterno, si porta nella linea media ed accenna a ruotare in basso.

Durante il tempo dell'esperimento non si sono mai rilevati segni di contrazione nel campo dei muscoli orbicolari degli occhi; come pure non è stata mai accertata una qualche resistenza della palpebra superiore abbassata ai tentativi di sollevarla da parte dell'osservatore.

Mentre la ptosi palpebrale consensuale era in atto appena si lasciava libera la palpebra superiore destra, o come si scopriva l'occhio destro, si osservava costantemente l'apertura immediata dei due occhi, ed il bulbo oculare sinistro tornava nella sua posizione abituale di deviazione all'esterno. Nei tentativi di chiudere isolatamente o l'occhio destro (sano) o quello sinistro (amaurotico) si chiudevano tutti e due con una contrazione del muscolo orbicolare nei due lati; però la chiusura volontaria forzata dell'occhio appariva più marcata nel lato destro, e la resistenza attiva del paziente ai tentativi fatti dal relatore di aprire gli occhi risultava più energica a destra (visus normale).

Osservazione IV. — B. A., uomo di 44 anni, fornaio, celibe; lues a 17 anni curata irregolarmente; abuso di vino. Improvvisamente paresi a sinistra senza perdita di coscienza, migliorata molto in seguito a cure specifiche entro circa un mese. Dopo 9 mesi l'emiparesi sinistra si manifesta di nuovo: all'esame si rileva: dolore frontale più intenso di sera e di notte; sopracciglio sinistro e palpebra superiore sinistra un poco meno solle-

Fig. 1.

vati che a destra; rima palpebrale destra più ampia della sinistra; bulbi oculari ruotati permanentemente verso destra (deviazione coniugata dello sguardo a destra) ed un poco in alto (vedi fig. 1); il capo non è deviato e non offre resistenza ai movimenti passivi. Nel territorio del settimo superiore si notano piccole rughe trasversali (vedi fig. 1) che sono più marcate a destra. Nella chiusura forzata degli occhi la energia costrittiva apparisce minore a sinistra, e la resistenza opposta dal paziente ai tentativi dell'esaminatore di apertura dei bulbi risulta minore a sinistra.

Visus a destra normale, a sinistra ridotto a 2/50. Nell'esame della motilità, sia mono- che bioculare, non si osserva alcun movimento dei bulbi oculari i quali rimangono costantemente nella posizione indicata nella figura 1; posizione che mantengono anche se il paziente chiude gli occhi, o quando si ruota passivamente il capo verso destra mentre

il paziente si sforza di fissare con lo sguardo un oggetto immobile. Pupille disuguali (S > D) con iridi torpide allo stimolo luminoso e nei tentativi di convergenza. Riflesso palpebrale luminoso e riflesso dell'ammiccamento normali, stimolando sia a destra che a sinistra. Con un soffio sulla faccia sia a destra che a sinistra si produce la rapida chiusura ed apertura dei due occhi. Nel sonno gli occhi sono normalmente chiusi. La ricerca dei riflessi vestibolari non è stata possibile per l'opposizione del paziente. Quando il malato guarda lontano avanti a sè i bulbi oculari rimangono nella posizione indicata dalla fig. 1; se si copre allora il bulbo oculare sinistro (visus ridotto), o si abbassa con un dito la palpebra superiore di detto bulbo oculare, quella del lato destro si abbassa contemporaneamente, ma subito si risolleva al grado precedente, mentre le rughe trasversali nella fronte si fanno marcate (vedi fig. 2).

Quando si copre il bulbo oculare destro (visus normale) o si abbassa con un dito la sua palpebra superiore, quella di sinistra si abbassa subito (*ptosis palpebralis consensualis*), e così rimane malgrado gli sforzi del paziente durante i quali si solleva il sopracciglio sinistro e si disegnano rughe trasversali sul lato sinistro della fronte (vedi fig. 3), e contemporaneamente il muscolo *retrahens auriculae* innervato dal *nervus auricularis profundus* del facciale, si contrae solo nel lato sinistro. Se l'esaminatore solleva con un dito la palpebra superiore sinistra così abbassata non avverte resistenza, ed appena egli la lascia libera essa ricade chiudendo di nuovo la rima palpebrale. Alla fine dell'esperimento, quando si lascia libera la palpebra superiore destra o si toglie lo schermo avanti all'occhio destro, essa si solleva un poco ed immediatamente si produce una fugace e lieve contrazione dell'orbicolare delle palpebre bilateralmente (riflesso luminoso palpebrale) seguita subito dall'apertura dei due occhi. La produzione della ptosi consensuale non modifica nel caso in esame la posizione dei due bulbi i quali rimangono sempre ruotati verso destra (deviazione coniugata).

Fig. 2.

Fig. 3.

Se mentre il fenomeno è in atto l'osservatore solleva con le dita la palpebra superiore sinistra, si vede la pupilla sinistra dilatata e con reazione pronta alla luce.

Il paziente non riesce a chiudere isolatamente l'occhio sinistro, mentre chiude volontariamente solo l'occhio destro (sano), con segni chiari della contrazione energica del muscolo orbicolare dell'occhio destro, ed in tal caso la palpebra sinistra *non* si abbassa.

Solco naso-labiale sinistro meno profondo del destro; tale differenza si accentua nell'atto di mostrare i denti: buona la motilità dei muscoli del territorio del facciale superiore: lingua protrusa incompletamente, ed i suoi movimenti sono limitati nei vari lati: palato molle immobile nella fonazione, nella espirazione forzata è spinto in avanti; nella deglutizione i liquidi spesso fuoriescono dal naso: voce a timbro nasale (dopo il 2° ictus, dice il paziente). Normali i movimenti di adduzione ed abduzione delle corde vocali (prof. Geronzi).

Normali i movimenti, del capo, del collo, del tronco e degli arti superiori ed inferiori, ma eseguiti con lentezza specie a sinistra.

Dinam. D. = 30, S. = 18. Nella deambulazione il piede sinistro è sollevato poco dal suolo. Lieve resistenza dei movimenti passivi degli arti sia inferiori che superiori di sinistra.

Sensibilità superficiale e profonda normale. Rotulei, achillei esagerati ed a sinistra maggiori che a destra: gastrocnemi pronti; alluce plantare a destra; fisso o accenno al dorsale a sinistra. Clono del piede a sinistra, accenno a destra; Oppenheim, Gordon, Schaefer silenziosi; cremasterici, addominali, congiuntivali, corneali pronti: accenno a Romberg e R. Oppenheim senza preferenza verso un lato; modesto grado di torpore mentale; orientamento esatto; non disturbi della parola.

La cura specifica (frizioni mercuriali e ioduro di potassio 5 gr. al giorno) produce un miglioramento dello stato generale e delle condizioni locali: i bulbi oculari dopo circa un mese stanno nella posizione normale e possono raggiungere le posizioni estreme di lateralità anche verso sinistra, sia nell'esame mono- che bioculare; però non riescono a mantenersi verso sinistra. La deficienza del solco naso labiale sinistro persiste, sebbene diminuita. Motilità della lingua invariata. Persiste il fenomeno a carico della palpebra superiore sinistra, solo che la palpebra appena caduta non rimane immobile come prima, ma presenta una serie rapida di tentativi di elevazione fino a lasciare scoperta la metà inferiore dell'iride sinistra dove talvolta si arresta anche per 25-30 secondi, e intanto il sopracciglio sinistro si eleva di più e le rughe orizzontali sulla metà sinistra della fronte si fanno profonde; ma alla fine il bulbo oculare sinistro ruota in alto ed all'esterno, e la palpebra superiore sinistra si abbassa di colpo e rimane immobile. Si continua la cura specifica (Neosalvarsan e frizioni mercuriali). Dopo un altro mese di cura il miglioramento è notevole. La resistenza ai movimenti passivi è rimasta solo all'arto inferiore sinistro, dove si può ancora produrre il clono del piede. Persiste la anisocoria (pupilla sinistra maggiore della destra); le iridi sempre torpide agli stimoli luminosi; il solco naso labiale sinistro è uguale a quello destro; i bulbi oculari sono in posizione normale e possono ruotare bene anche verso sinistra e rimanere in tale posizione come nel normale; il palato si muove bene; la deglutizione è ottima.

Il fenomeno della ptosi consensuale è cessato. Il visus è notevolmente migliorato a sinistra. Il paziente non frequenta più l'ambulatorio.

L'Alessandrini A. pubblicò nel 1925 la storia interessante e complessa di una malata di 41 anni, ciclotimica, nella quale, durante una infezione puerperale sorse strabismo a sinistra: l'esame mise in rilievo: VII inferiore sinistro deficiente; lingua protrusa deviata a sinistra; ptosi palpebrale incompleta a sinistra; occhio sinistro ruotato all'esterno ed in alto; nel bulbo oculare destro tutti i movimenti si compivano, ma non raggiungevano il limite estremo, specialmente quelli verso l'esterno e verso l'alto; anisocoria (pupilla sinistra maggiore della destra); iridi rigide alla luce, poco mobili all'accomodazione. Motilità capo, collo, tronco, arti normale; sensibilità superficiale e profonda normale; riflessi tutti normali. Se si abbassava dall'esaminatore del tutto la palpebra sinistra ipoptosica, subito quella destra calava completamente. Se l'esaminatore abbassava quella di destra, la sinistra ipoptosica finiva per cadere del tutto (ptosi palpebrale consensuale libaterale). Se invece l'esaminatore sollevava la palpebra superiore sinistra ipoptosica, si ab-

bassava subito quella di destra, e così rimaneva fino a che l'esaminatore teneva ferma la palpebra superiore sinistra (ptosi palpebrale a bascuglia) (1).

Epicrisi. Come risulta dalle storie cliniche esposte il fenomeno consiste nell'abbassamento di tutte e due le palpebre superiori quando si copre con la mano o con uno schermo il bulbo oculare di un determinato lato (sin. in due casi; destro in due casi), o quando si abbassa passivamente la palpebra di detto lato l'altra palpebra si abbassa immediatamente, donde il nome di *ptosis palpebralis consensualis.*

Nelle persone sane non si è mai prodotto il fenomeno mettendosi nelle stesse condizioni di esperimento: si può osservare nell'atto di applicare uno schermo avanti ad uno dei due bulbi oculari un rapido oscillare di 2-3-5 battute di ammiccamento delle palpebre, ma esse rimangono poi tutte e due ben sollevate. E così quando l'esaminatore abbassa con la propria mano la palpebra superiore di un lato, quella del lato opposto può presentare le stesse oscillazioni, ma poi rimane sollevata; spesso anzi si avvertono dall'osservatore oscillazioni dello stesso ritmo nella palpebra che egli tiene abbassata con un dito appoggiato leggermente sopra di essa.

Il fenomeno della ptosi consensuale non è stato riscontrato in molte migliaia di malati osservati del relatore; solo in qualche caso di esito di neurassite epidemica si sono rilevati disturbi che possono ricordarlo; però qui le due palpebre, nel caso di copertura di un bulbo (o in quella lasciata libera quando l'altra è stata abbassata dall'osservatore) cadono bruscamente tremolando, e continuano ad oscillare ritmicamente per 8-10-15 volte, per finire a sollevarsi (si potrebbe dire ptosi consensuale transitoria).

La ptosi palpebrale consensuale è stata trovata in due uomini e in due donne; dei due uomini uno era affetto da *tabes dorsalis*, l'altro da *arteritis luetica*: delle due donne una era colpita da *dementia paralitica post tabem*, l'altra da una malattia endocranica non esattamente precisata. (Il caso dell'Alessandrini riguarda una donna affetta da ciclotimia ed esiti di antico processo encefalitico da setticemia puerperale).

In tre casi vi è amaurosi nel lato nel quale si produce il sintoma in discorso; in uno (IV caso) nel lato in cui il visus è ridotto a 2/50. Nel caso del-

(1) La ptosi palpebrale a bascuglia (a bilancia) che era stata accennata già dal Mello Vianna (1893) fu descritta accuratamente dal Pacetti nel 1895 in tre casi di paralisi unilaterale dell'oculomotore: i pazienti (che furono anche visitati dal relatore per cortese invito del Pacetti), non riuscivano a sollevare la palpebra superiore ptosica per quanti sforzi essi facessero; mentre tale movimento avveniva subito appena si applicava una mano sopra l'occhio sano. Il Pacetti ritenne tale fenomeno di origine nucleare. In seguito Panegrossi (1898) descrisse il reperto anatomico di uno dei casi del Pacetti. Artom (1914) lo ritrovò in un caso di meningite basilare luetica. Paulian Em. Démètre (1922) lo descrisse come un « meccanismo curioso di correzione della ptosi palpebrale », senza citare alcun autore precedente.

Nel lavoro di Alessandrini (1925) si trovano due casi di ptosi a bascuglia associati alla ptosi consensuale; in questi due casi egli rilevò il fatto che sollevando passivamente la palpebra ptosica si abbassava quella che rimaneva normalmente sollevata, fatto che l'autore denominò *ptosi a bascuglia inversa.*

Camazza nel 1922 descrisse il fenomeno a bascuglia di nuovo in un caso di meningite basilare luetica.

Il relatore ha avuto occasione di studiarne uno del quale possiede il materiale anatomico, che è in preparazione per l'esame seriale del tronco dell'encefalo.

l'Alessandrini il visus era normale bilateralmente, ed il fenomeno si poteva produrre nei due lati. Si può perciò ritenere che la produzione della ptosi palpebrale consensuale non è condizionata alla perdita della vista di un occhio: e ciò anche per ricerche fatte dal relatore direttamente su molti ciechi di un lato o dei due lati.

In tre casi il paziente riesce a chiudere volontariamente solo l'occhio con visus normale (sinistro nelle osservazioni I e II, destro nella osservazione IV), con una evidente contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio nel lato che si chiude e minore in quello che rimane aperto, senza che allora si produca l'abbassamento della palpebra superiore opposta. In un solo caso (osservazione III) il paziente non riesce a chiudere volontariamente o solo l'occhio sinistro (cieco) o quello destro (sano), e la contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio è molto evidente nei due lati. Nella IV osservazione il fenomeno coesiste con la deviazione coniugata dello sguardo verso destra e con l'emiparesi a sinistra; esso si attenua dapprima e scompare poi quando con le cure specifiche cessano tutte le manifestazioni morbose, ed il soggetto può volgere lo sguardo anche verso sinistra.

Nelle condizioni di esperimento nelle quali si produce la caduta della palpebra superiore (*ptosis palpebralis consensualis*) la chiusura della rima palpebrale è un fenomeno involontario, non accompagnato da alcun segno attivo di contrazione del muscolo *orbicularis oculi et palpebrae*. Nel caso IV colla caduta della palpebra superiore sinistra si osserva la comparsa di rughe trasversali sulla fronte (fig. 3), più accentuate però a sinistra.

Non sembra dunque che possa esistere un rapporto fra la capacità di poter chiudere volontariamente un occhio ed il lato nel quale si produce la ptosi palpebrale consensuale: in tre (I, II, IV) dei casi che sono oggetto della presente pubblicazione il paziente poteva chiudere volontariamente l'occhio sano senza che la palpebra dall'altro lato in tale condizione si abbassasse: mentre il paziente della terza osservazione non era in grado di chiudere isolatamente un occhio sia quello sano, sia quello con visus abolito e nel quale si produceva la ptosi palpebrale consensuale. In tutti questi esperimenti di chiusura volontaria di un solo occhio vi è sempre la contrazione del *m. orbicularis oculi et palpebrae* dell'occhio che si chiude con accenno più o meno manifesto in quello del lato opposto (nella I oss. vi è paralisi del faciale a tipo periferico); mentre di essa non vi è alcuna traccia nei due lati quando si produce il fenomeno della ptosi consensuale.

Così pure non sembra che vi possa essere relazione condizionale alla produzione del fenomeno della ptosi consensuale coi movimenti di rotazione del bulbo oculare che è stato osservato nei casi riferiti: nelle prime due osservazioni l'occhio amaurotico ruota in dentro ed in basso; nella terza il bulbo oculare amaurotico, che è ruotato all'esterno, si porta prima sulla linea media ed accenna poi a deviare in basso quando la palpebra superiore cade rapidamente. Nella IV osservazione, nella quale vi è la deviazione coniugata permanente dei bulbi oculari verso destra, in un primo tempo la produzione della ptosi palpebrale consensuale non è accompagnata da alcun movimento dei bulbi oculari deviati; in un secondo tempo invece, quando la deviazione coniugata verso destra è cessata, ma la motilità dei bulbi verso sinistra non è ancora possibile, la copertura del bulbo oculare destro (visus normale) dà luogo prima alla rotazione in alto ed all'esterno del bulbo oculare sinistro e

poi alla caduta della sua palpebra superiore; qui la rotazione del bulbo si fa in direzione inversa a quella delle prime osservazioni.

La base anatomica della *ptosis palpebralis consensualis* non può essere localizzata in una lesione delle fibre radicolari o dei rispettivi nuclei dei singoli nervi che presiedono alla innervazione dei muscoli oculari: la ptosi consensuale palpebrale non può essere classificata cioè tra le paralisi radicolari, o tra quelle nucleari così bene illustrate dal Mauthner.

Si può anche escludere che essa sia una paralisi internucleare: nei trattati classici anche recenti questa categoria di paralisi è appena accennata. I caratteri fondamentali principali di tale forma di paralisi, sulla quale hanno richiamato recentemente l'attenzione Jaensch ed il Bielschowsky, sono (in opposizione alle lesioni sopranucleari) l'asinergia dei bulbi oculari, nei movimenti oculari di lateralità dello sguardo (donde diplopia), e la perdita dell'eccitabilità riflessa vestibolare (1).

Nella IV osservazione la ptosi palpebrale consensuale è associata alla emiplegia sinistra con deviazione coniugata dello sguardo verso destra, cioè a quel complesso sintomatico che va col nome di sindrome superiore di Foville: qui la sintomatologia clinica, per tutto il periodo morboso fino alla guarigione, ha proceduto concorde gradatamente e progressivamente, fino alla scomparsa di tutte le manifestazioni patologiche.

La sede della lesione (di natura luetica), doveva essere ricercata a destra nella parte superiore prossimale della porzione ventrale del ponte in modo da disturbare la funzionalità della via piramidale (emiparesi sinistra) e la via cortico-oculogira, che secondo la dottrina del Dejerine (negata da altri ad es. dal Poppi) è rappresentata dal sistema piramidale aberrante (*pes lemniscus superficialis seu fasciculus circumligatus* di Ziehen; *pes lemniscus profundus seu fasciculus di Schlesinger et fasciculi emanantes* di Ziehen).

Non è qui il caso di discutere tutta la complessa questione della deviazione coniugata e rispettivamente paralisi dello sguardo (la deviazione coniu-

---

(1) Secondo Jaensch la caratteristica della oftalmoplegia internucleare di lateralità è la deficienza (paralisi) del retto interno nella funzione di lateralità bioculare (donde diplopia), mentre è integra la sua funzione della convergenza. Per il muscolo retto interno tale giudizio è facile, essendo esso solo capace di un movimento associato col retto esterno del lato opposto (nello sguardo di lateralità) e col retto interno del lato opposto (visione di convergenza); la *ophtalmoplegia internuclearis* sarà *anterior* quando nel movimento di lateralità esterna la deficienza del *musculus rectus internus* è più accentuata di quella del *m. rectus externus;* sarà invece *posterior* quando la deficienza è più accentuata a carico del *m. abducens.*

Anche Bielschowsky A. fa notare la relativa facilità della dimostrazione sopranucleare della deficienza del muscolo retto interno come muscolo coniugato o come muscolo associato al *m. rectus esternus* del lato opposto; esso è così sottoposto all'azione della volontà nei due movimenti. Il B. poi richiama l'attenzione sul fatto che per il *m. rectus superior*, quando esso non risponde allo stimolo volitivo, si può accertare la integrità del suo nucleo utilizzando il fenomeno di Bell (rotazione in alto del bulbo nella chiusura delle palpebre). Anche il B. dà importanza alla eccitabilità reflessa vestibolare nei casi di perdita della motilità volontaria per la localizzazione della lesione.

Nella letteratura si trova affermato (Bing ecc.) che la lesione nucleare del VI paio è sempre accompagnata da disturbi a tipo periferico dei muscoli innervati dal settimo paio per lesione del ginocchio interno del faciale: accettando tale affermazione (alla quale le scrivente fa le più ampie riserve), essa potrebbe essere utilizzata per stabilire la sede sopranucleare di deficienza o di paralisi nella funzione del nucleo dell'abducente (Mingazzini, Bing).

gata è in senso contrario della paralisi oculogira, ad es. paralisi destrogira, deviazione a sinistra; Dejerine) alla quale si riannoda quella della esistenza dei centri sopranucleari coordinatori, negati da alcuni, accettati da molti, con localizzazione differentemente per i vari osservatori (n. a ventaglio, impari, nella linea media tra i due nuclei del IV; n. di Fuse; n. di Darkschewitsch; nella regione sottotalamica; n. di Edinger-Westphal; n. del VI (Dejerine, Oppenheim, Monakow, Bertolotti, Murri, Castaldi, Poppi, Frank, Di Marzio e Fumarola, Hoorens, Ludo van Bogaert, Mingazzini, Schüpfer, Ayala, Wilbrand-Sänger, Muskens, Houtsaeger, ecc. (1).

Dalle considerazioni suddette si può trarre la conclusione che la sintomatologia offerta dall'osservazione IV autorizza solo a ritenere che in essa la sede della lesione doveva essere situata a destra nella parte prossimale o superiore del ponte, in modo da ledere la via piramidale e contemporaneamente quella che presiede ai movimenti oculogiri e quella per la quale scende lo stimolo volitivo che esercita la sua azione sulla chiusura della palpebra superiore.

Nelle altre tre osservazioni (e così pure in quella dell'Alessandrini) la ptosi palpebrale consensuale è rimasta sempre isolata, cioè non associata alla emiplegia ed alla deviazione coniugata dei bulbi oculari: qui la lesione, senza colpire le vie piramidali destinate agli arti, deve disturbare la funzione della via cortico-nucleare del III paio e precisamente quella destinata al nucleo dell'elevatore della palpebra superiore.

Indipendentemente dalla esistenza di un doppio centro corticale dell'elevatore della palpebra (Landouzy, Roux, Giannelli A., ecc.) e dalla possibilità che questo muscolo sia soggetto alla innervazione dei due emisferi cerebrali, come accade per quelli innervati dal così detto faciale superiore, la lesione in questione, per dar luogo alla ptosi palpebrale consensuale potrebbe essere localizzata in quella parte della via cortico-nucleare-palpebra-superiore che va dalla vicinanza dell'incrocio con quella del lato opposto fino all'ingresso di essa nei gruppi cellulari del nucleo del terzo paio, e rispettivamente di quelli destinati all'elevatore della palpebra superiore. Una tale localizzazione della

(1) Da alcuni (ad es. Muskens) si vuole negare l'esistenza di una vera *paralisi* dello sguardo affermandosi che si tratta sempre di una posizione forzata dello sguardo, ed il Muskens raccomanda di servirsi della dizione « *crampi della sguardo* » soltanto nel senso come è stato giudicato caratteristico per il parkinsonismo post-encefalitico. Muskens sostiene che la lesione dei contingenti ascendenti del *fasciculus longitudinalis posterior seu medialis* deve essere ritenuta la base anatomica della paralisi orizzontale dello sguardo; e pei movimenti degli occhi nel piano orizzontale egli tende ad ammettere un centro sopranucleare che identifica col nucleo della commessura posteriore; e solo nelle lesioni sopra commessurali sono conservati la maggior parte dei movimenti automatici riflessi. Recentemente Alajouanine et Thruel in un esame critico arrivano alla conclusione che l'ipotesi dei centri sopranucleari mesencefalici speciali per la coordinazione dei movimenti oculari è molto problematica, e non è indispensabile per la comprensione delle varie forme di paralisi. Per essi il fascio longitudinale posteriore (*fasciculus longitudinalis posterior seu medialis*) e la commessura bianca posteriore (*commissura posterior cerebri*) costituiscono un *chiasma motorio*, il quale basta per far volgere lo sguardo in qualunque direzione da qualunque parte venga l'ordine, sia da un centro volontario, sia da centri riflessi visivi, auditivi, o riflessi determinati dalle varie posizioni della testa rispetto al tronco e allo spazio, o da turbamenti dell'equilibrio tra i due apparecchi vestibolari. Si deve ricordare però che il concetto di chiasma oculomotore era stato già enunciato dal Grasset, riferendolo invece all'incrocio delle fibre radicolari destinate ai muscoli oculari.

ptosi palpebrale consensuale richiama quella messa in rilievo recentemente da Roussy e Levy per la esistenza di uno stato spasmodico del muscolo elevatore della palpebra superiore da una lesione cerebrale a focolaio. E come Roussy e Levy per il loro caso, così il relatore ritiene per la ptosi palpebrale consensuale di non poter affermare che si debba trattare sempre della stessa lesione univoca come sede del sintoma. Però la lesione deve disturbare sempre la funzione di quelle diramazioni della via piramidale per i movimenti volontari dei bulbi oculari che secondo Piltz scendono dal centro corticale della regione frontale e si ritrovano nella parte mediale del peduncolo cerebrale, dal quale salgono attraverso il *tegmentum* nella direzione del nucleo del terzo paio laterale e con probabilità anche eterolaterale.

Nell'esame dei preparati anatomici del tronco encefalico della II osservazione (che aveva presentato in vita il fenomeno della ptosi palpebrale consensuale senza paralisi e senza deviazione coniugata) sono state rivolte speciali attenzioni alla detta località ed alle aree dei nuclei dei muscoli oculari e zone circostanti, specie a quell'area che dovrebbe essere preposta alla innervazione del muscolo elevatore della palpebra superiore.

Le alterazioni però si sono presentate diffuse a tutti i nuclei dei muscoli motori del bulbo oculare ed al reticolo proprio di ciascun gruppo nucleare ed a quello circostante. Le alterazioni sono risultate più manifeste nella zona dei nuclei del terzo paio. Nei nuclei le cellule non risultano manifestamente ridotte di numero, esse sono però meno colorite del normale. Invece è notevolmente ridotto e talora quasi scomparso quel ricco intreccio di fibre finissime che si trova ugualmente diffuso nel territorio nucleare del III paio e che lo supera estendendosi nel campo circostante verso la sostanza grigia centrale (*Radiatio interoculomotoria* di Ziehen), la cui costituzione normale è molto complessa (Siemerling, Boedecker, Ramon y Cajal, figure 152, 153; Kölliker, Van Gehuchten, Muskens, ecc., ecc.).

Si sono trovate ridotte al minimo le fibre di questo intreccio che sorpassano il rafe e si portano nel campo nucleare del lato opposto, ridotti i contingenti vestibolari, le sottili fibre che attraversano il fascio longitudinale posteriore e quelle del fascio fontaniforme di Meynert, quelle che vi scendono dal fascio di Schütz dalle eminenze quadrigemine, e quelle che vi salgono attraverso il rafe ed il tegmentum, che secondo Piltz, sono le vie attraverso le quali scorre l'impulso volitivo cortico nucleare. Questo carattere diffuso delle lesioni non permette di attribuire una speciale importanza a quelle spettanti alla parte dal grande gruppo cellulare del terzo paio che si vorrebbe destinata all'innervazione del muscolo elevatore delle palpebre (1).

Però questa delimitazione allo stato attuale delle nostre conoscenze non può essere fatta in modo definitivo. Lo studio sulle colonne nucleari del nervo oculomotore per localizzare in esse determinati gruppi nucleari in rapporto costante con i singoli muscoli che provveggono alla motilità interna ed ester-

(1) Si deve tenere presente che, come in tutto il sistema nervoso centrale vi sono differenze architettoniche individuali anche considerevoli, le differenze debbono esistere pure nella composizione del complesso intreccio di fibre della *radiatio interoculomotoria* e dell'area circostante: ciò è dimostrato sia dalla possibilità di chiudere volontariamente solo un occhio con la partecipazione più o meno intensa dell'*orbicularis oculi* del lato opposto, sia dalla possibilità di produrre volontariamente una diplopia per contrazione volontaria del m. retto interno o del m. retto esterno di un bulbo oculare.

na del bulbo oculare, è stato eseguito ampiamente su materiale sperimentale ed anatomo-patologico umano, e la scuola di Roma vi ha dato contributi importanti coi lavori di Pacetti, Zeri, Panegrossi, Majano, Frank, Giannelli A. La esposizione dei risultati dei singoli osservatori nostri e di tanti altri si trova registrata nei lavori degli autori indicati e nelle opere di v. Monakow, Köllliker, Mingazzini, Ferrio, Wilbrand-Sänger, Houtsaeger, Lewandowski, Mattirolo, Schwabe, Winkler, ecc.; ma le conclusioni non sono concordi. Le differenze risultano notevoli anche per quel che riguarda solo il nucleo dell'elevatore della palpebra, che qui interessa per il fenomeno della ptosi consensuale: ora esso è localizzato nella parte anteriore della colonna nucleare del terzo paio, ora nella parte posteriore (v. Monakow, Lewandowski, Pacetti, Panegrossi, Maiano, ecc.), e tale differenza persiste anche nell'esame di casi di ptosi palpebrale congenita. (Siemerling, Dejerine-Gaukler-Roussy, ecc. (1).

L'esame dunque del reperto anatomo-patologico della seconda osservazione non ha permesso una indicazione più precisa di quelle enunciate sopra, e dedotte dalle considerazioni fatte nella osservazione IV, nella quale la ptosi palpebrale consensuale era associata all'emiplegia sinistra colla deviazione coniugata dello sguardo verso destra e su quelle (I-II-III) nelle quali la ptosi consensuale esisteva come fenomeno a sè stante. Si può però aggiungere che la lesione doveva essere localizzata in modo che col prodursi della ptosi consensuale si determinava un ostacolo al passaggio dell'impulso volontario che scende dagli emisferi cerebrali lungo la via cortico-nuclare, e che è destinato a mettere in funzione quel meccanismo complesso di apertura-chiusura degli occhi dominato dal « nervo della protezione dell'occhio » (Grasset), nervo formato alla periferia dal ramo dell'elevatore (terzo paio) e dal ramo dell'orbicolare (settimo paio).

Deve essere rilevato che nelle osservazioni II e III l'esame aveva messo in rilievo che una parte di questo meccanismo, e precisamente quella costituita dal muscolo orbicolare delle palpebre, manifestava la sua azione in modo meno energico nella chiusura volontaria dei due occhi nel lato nel quale si produceva la ptosi consensuale; e ciò non poteva essere senza influenza sulla produzione della ptosi palpebrale consensuale. Tale fatto costituisce secondo lo scrivente la manifestazione clinica della condizione anatomica per la

---

(1) In seguito a tante contraddizioni di risultati di osservazioni sperimentali, di anomalie congenite e di alterazioni anatomo-patologiche, si è affermata sempre più l'opinione già enunciata da Sterzi, Edinger, ecc. e difesa da v. Monakow, Mingazzini, Winkler, Panegrossi, Frank, ecc. che non esiste una divisione dei gruppi cellulari stabiliti da Perlia secondo rapporti intimi e costanti per determinati muscoli del terzo paio nel senso di Gudden, ecc. « ogni muscolo oculare è rappresentato a parte nel nucleo dell'oculomotore » (citato da Pacetti) e di Bernheimer, ecc., ecc. Alla dottrina di localizzazione di determinati muscoli si è sostituita quella di localizzazione di sinergie per determinate funzioni. Anche in tale senso però l'accordo non esiste; e l'esposizione di questi centri funzionali nella parte prossimale della colonna cellulare, si trova riferita in modo differente dal Mingazzini, dal v. Monakow, dal Winkler, tanto che ancora oggi si può ripetere quanto scriveva il nostro Luciani nel 1913: « Su quali basi anatomiche e fisiologiche si effettui la coordinazione estremamente rapida, fine e sicura dei movimenti degli occhi per raggiungere ciò che chiamammo *adattamento direttivo*, è un problema assai arduo che non ha ancora ricevuto una soluzione adeguata ».

I trattati recenti di anatomia del sistema nervoso non accennano a tale complessa questione; essi danno come accertato (ciò che non è esatto) che ogni singolo muscolo oculare ha il suo corrispettivo nucleo nella colonna cellulare del terzo paio (Braus-Else, Cossa, Gilis, Conos, ecc.) ed il nucleo dell'elevatore è localizzato nella estremità anteriore della colonna stessa.

genesi del fenomeno. Qui la lesione risiede nel delicato apparecchio nervoso che presiede all'azione coordinata antagonista dei due muscoli suddetti, *elevator palpebrae, orbicularis oculi et palpebrae;* collaborazione coordinata che, secondo le osservazioni del Winkler, va dal nucleo dell'elevatore a quello del faciale, e non da questo a quello. La detta collaborazione trova una base anatomica nelle ricerche sperimentali del Mendel ed in quelle anatomo-patologiche di Zeri, Panegrossi, Giannelli A., Frank, nei lavori dei quali è ricordata la casistica relativa col reperto anatomico.

Mentre queste osservazioni tendono a dimostrare che il nucleo del così detto faciale superiore è situato fuori del nucleo pontino comune del settimo paio, altri autori invece, ad esempio Parhon e Papinian, sostengono che il nucleo del faciale superiore è compreso nel noto nucleo pontino del nervo faciale. Certo l'esperienza clinica mette in evidenza la intima solidarietà fra i muscoli del territorio del faciale superiore, specialmente l'orbicolare delle palpebre, ed il muscolo dell'elevatore della palpebra superiore.

Il relatore ha avuto occasione di osservare due volte quanto ricorda l'Oppenheim di una dissociazione tra iperinnervazione ed ipoinnervazione nel territorio del faciale inferiore e quello del faciale superiore, in un caso di tumore della fossa cranica posteriore (caso di Lasarew). Il relatore ha osservato un caso di ptosi palpebrale congenita bilaterale, nel quale la contrazione volontaria dei muscoli del così detto faciale superiore era appena accennata; in un altro caso di ptosi palpebrale unilaterale congenita vi era invece una diminuzione notevole tra l'energia delle contrazioni dei muscoli del territorio del faciale superiore del lato malato in confronto con quella del lato sano. Il relatore possiede la fotografia di un caso che ha studiato qualche anno fa, nel quale in seguito ad un « ictus » la malata presentò paralisi dell'*abducens* destro, paralisi dei muscoli del territorio del faciale *superiore destro*, paralisi dei muscoli del territorio del faciale *inferiore sinistro*, paralisi del palato molle *destro*, anestesia tattile, termica, dolorifica del quinto sinistro e del tronco degli arti di destra; anisocoria (D > S) con iridi reagenti; la lingua protrusa si muoveva meglio verso *sinistra*. Il relatore è di opinione che il così detto settimo superiore rappresenta un complesso di fibre che non si originano dal nucleo pontino del faciale, ma da un gruppo cellulare che ha più intimi rapporti con il gruppo cellulare che presiede alla innervazione dell'elevatore della palpebra superiore. Osservazioni cliniche ed anatomopatologiche di grande interesse sui rapporti funzionali del nucleo del muscolo elevatore della palpebra col così detto faciale superiore (*musculus orbicularis palpebrae et frontalis*) si trovano riferite nell'opera di Wilbrand Saenger (Band I, Seite 114 ecc., 559-565), tanto che il Mingazzini concludeva « che si va « sempre più consolidando il concetto che il settimo superiore rappresenti un « complesso di fibre originatesi dal nucleo del terzo paio, e si accolli per vie « ancora ignote al faciale inferiore per poi abbandonarlo nel seno della glan- « dola parotidea »

Nella osservazione II il reperto dell'esame seriale delle sezioni del tronco dell'encefalo mentre mette in evidenza l'integrità bilaterale del nucleo del settimo paio, fa rilevare la notevole alterazione del reticolo che circonda e che esiste nella parte posteriore distale della catena cellulare del nucleo del terzo paio e di quella del nucleo del quarto paio con la rarefazione delle fibre che attraversano normalmente il fascio longitudinale posteriore ed il fascio fon-

taniforme di Meynert, sia presso il rafe che nella parte mediale della superficie di sezione, alterazione che è più accentuata in un lato. Tale reperto potrebbe essere anzi invocato come prova della origine del così detto facciale superiore al difuori del nucleo pontino del settimo paio.

La lesione anatomica deve dunque essere localizzata in modo da produrre nella quarta osservazione il tipo di Foville della sindrome di Weber (emiplegia a tipo cerebrale con deviazione coniugata dello sguardo nel lato opposto) e la ptosi consensuale, e negli altri casi la sola ptosi consensuale; mentre nel primo caso deve occupare almeno la parte ventrale anteriore del ponte di un lato, negli altri casi essa deve essere limitata e localizzata nelle vicinanze immediate, o poco distante nella parte distale della colonna nucleare del terzo e del contiguo nucleo del quarto paio dei nervi cranici.

L'osservazione terza ha permesso di accertare il meccanismo col quale cessa la ptosi palpebrale consensuale quando si è prodotta. Appena l'osservatore lasciava libera la palpebra superiore che era stata abbassata nel lato sano, o appena l'osservatore toglieva lo schermo avanti all'occhio sano, la palpebra superiore di questo lato (sano) si sollevava subito un poco, sia per il tono normale del *musculus levator palpebrae*, sia per l'azione del *musculus palpebralis superior* a fibre lisce, le quali in direzione verticale si inseriscono al margine orbitale della cartilagine tarsiale: seguiva immediatamente una contrazione limitata e fugace dell'*orbicularis palpebrae* bilaterale, e subito le due palpebre superiori si sollevavano sincronamente. È parere del relatore che lo stimolo prodotto dal riflesso luminoso abbia agito, quando la palpebra superiore è stata lasciata libera e si è sollevata un poco, determinando la contrazione fisiologica riflessa del muscolo orbicolare bilateralmente (riflesso luminoso palpebrale). Con la detta contrazione veniva rimosso l'impedimento all'azione della volontà che scende dal *neopallium* ai nuclei dei muscoli dell'occhio sano, e da questo per vie associative a quello del lato opposto.

Il relatore è di opinione che lo stesso meccanismo si sia manifestato nelle altre osservazioni, e che esso non fu rilevato per la minore appariscenza di esso.

*
* *

Il relatore ritiene che le considerazioni cliniche esposte ed il reperto anatomo-patologico descritto, possano autorizzare a formulare le seguenti conclusioni:

a) la *ptosi palpebralis consensualis* non è condizionata alla perdita della visione in un lato e non ha rapporto colla capacità di poter chiudere volontariamente un occhio: essa è una forma di paralisi sopranucleare;

b) nei casi di *ptosi palpebralis consensualis* vi è una lesione anatomica la quale può essere localizzata o nella parte ventrale (anteriore) prossimale del ponte, o nelle immediate vicinanze della parte distale della colonna nucleare del terzo paio: questa lesione interrompe le vie corticonucleari per le quali si esplica l'azione antagonista dei muscoli *levator palpebrae et orbicularis oculi et palpebrae* nel lato nel quale si produce il fenomeno descritto;

c) l'abbassamento passivo della palpebra superiore dell'occhio del lato sano interrompe l'azione unitaria fisiologica sinergica dei due muscoli antagonisti suddetti nel lato nel quale si produce il fenomeno, e crea in pari tempo

una resistenza al passaggio dello stimolo volontario dal lato sano a quello opposto;

d) il riflesso luminoso palpebrale sopprime questa resistenza e ristabilisce nei detti muscoli l'untà funzionale antagonista bilateralmente associata.

Roma, dicembre 1934-XIII.

RIASSUNTO.

L'autore ricorda il fenomeno da lui descritto nel 1906 della *ptosi palpebralis consensualis* ». Coll'abbassamento passivo della palpebra superiore di un occhio (con visus normale) si produceva la caduta della palpebra dell'altro occhio (amaurotico): quando si copriva con uno schermo l'occhio con visus normale, tutte e due le palpebre superiori si abbassavano. L'autore riferisce quattro storie cliniche di malati sui quali ha riscontrato il fenomeno suddetto: in un caso vi era associata emiparesi sinistra con deviazione coniugata dello sguardo verso destra (sindrome superiore di Foville), e nella quale il fenomeno scomparve col guarire della sindrome di Foville in seguito alla cura antiluetica; in un altro caso è stato eseguito l'esame seriale del tronco dell'encefalo.

L'autore passa in rassegna la letteratura anatomo-patologica sulla localizzazione dei singoli muscoli oculari nella colonna cellulare del nucleo dell'oculomotore, e specie dell'elevatore delle palpebre; mette in rilievo la non concordanza delle varie affermazioni sia degli osservatori che degli esperimentatori; fa rilevare poi la importanza del caso clinico nel quale la *ptosis palpebralis consensualis* era associata al tipo Foville della sindrome di Weber, per stabilire la localizzazione della sede delle lesioni.

L'autore conclude che la ptosi palpebrale consensuale non è condizionata alla perdita della visione in un lato, e non è in rapporto con la capacità di poter chiudere volontariamente un occhio: essa è una forma di paralisi sopranucleare, la cui sede può essere o nella parte ventrale prossimale del ponte o nelle immediate vicinanze della parte distale della colonna nucleare del III paio, in modo da risultare interrotte le vie corticonucleari per le quali si esplica l'azione antagonista dei muscoli *levator palpebrae et orbicularis oculi et palpebrae* del lato nel quale si produce la ptosi palpebrale consensuale.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

1) ADELN ALESSANDRA. *Localisation des Konvergenszentrum* ecc. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1933, Bd. 145, 1-2 Heft, S. 185.

2) AYALA. Medicina Interna, vol. IV. Ediz. Minerva Medica, Torino, 1932.

3) ALAJOUANITE et THRUEL. *Révision des paralysies des mouvements associés des globes oculaires.* Revue Neurol., 1931, t. I, pag. 126.

4) ALESSANDRINI. *Contributo alla casistica della ptosi a bilancia diretta ed inversa e della ptosi consensuale.* Il Manicomio, Nocera Inferiore, 1925.

6) BERNHEIMER. *Zur Kenntniss der Localisation des Kerngebiels des Oculomotorius.* Wien. Klin. Wochens., 1896, n. 5.

ID. *Experimentelle Untersuchungen zur Localisation im Kerngebiete des Oculomotorius.* Ibid., 1897, n. 13.

ID. *Das Wurselgebiet des Oculomotorius beim Menschen.* Wiesbaden, Bergmann, 1894.

7) BERTOLOTTI. *Le connessioni anatomiche oculogire del mesencefalo.* Riv. di pat. nerv. e mentale, 1906, vol. XI, pagg. 386-403.

8) BIELSCHOWSKY A. *Jahresversammlung der Vereinigung ecc.* 1931. Breslau, Arch. f. Psych., 95 Bd., 1 Heft, S. 168 und ff.
9) BING. *Kompendium der topischen Gehirn und Rückenmark.* 9 Auflage, Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1934.
10) BOEDECKER. *Ueber einen Fall von kronischer progressiv. Augennmuskellähmung.* Arch. f. Psych., 1892, Bd. XXIII, S. 313-338.
11) BOGAERT (VAN) LUDO. IV[e] Congrès des Société d'otoneuro-ophthalmologie. Bruxelles, juin 1930. Revue neurol., t. II, 1930, pag. 337.
12) BRAUS-ELSE. *Anatomie des Menschen.* Dritter Band. Centralnervensystem, 1932.
13) CARAMAZZA. *Sulla ptosi a bilancia.* Soc. Ital. oto-neuro-oftalmologica, seduta del 13 febbraio 1929, in Federazione Medica.
14) CASTALDI. *Le basi anatomiche della fisiologia e della patologia del mesencefalo.* Lo Sperimentale, 1922, anno LXXVI, fasc. I-III.
Rassegna internazionale di Clinica e Terapia, anno IX, n. 8, 1928.
15) CONOS. *Anatomie et Physiologie cliniques du système nerveux central.* Maloine, Paris, 1933.
16) COSSA. *Anatomie du système nerveux* Legrand, Paris, 1931.
17) DEJERINE. *Sémiologie des affections du système nerveux.* Masson, Paris, 1914.
ID. *Anatomie des centres nerveux.* Rueff, Paris, 1895-1901.
18) DEJERINE, GAUKLER, ROUSSY. *Un cas de ptosis congenitale de la paupière droite etc.* Revue neurol., 1904, pag. 1243.
19) DI MARZIO. *Les Troubles des mouvements associés des yeux.* Revue Neurol., 1930, t. II, n. 3, pag. 337.
20) FERRIO. *Diagnosi delle malattie del sistema nervoso.* Unione Tip. Edit., Torino, 1923.
21) FRANK. *Ueber die Localisation in den Augenmuskelnervenkerne etc.* Journal f. Psych. u. Neurol., Bd. 26, Heft 3-4, 1920.
ID. *Intorno alla mia scoperta etc.* Archivio generale di Neurol. e di Psich. e psicoanalisi, 1930, vol. XI, fasc. I-II.
22) FUMAROLA. *Considérations anatomiques sur les centres coordinateurs des mouvements des yeux.* IV Congrès des Société d'oto-neuro-ophtalmologie, Bruxelles, 1930; Revue neurol., 1930, II, pag. 341.
23) GEHUCHTEN (VAN). *Anatomie du système nerveux chez l'homme.* 3[a] édition, Louvain, 1900.
24) GIANNELLI A. *Contributo alla blefaroptosi di origine corticale.* Rivista quindicinale di Psicol. Psich. Neurol., 1897, fasc I, Roma, Capaccini.
ID. *Sul nucleo di origine del faciale superiore.* Riv. di pat. nervosa e mentale, anno XI, 1906, Firenze.
ID. *Sulla ptosi consensuale.* Policlinico, Sezione Medica, 1906, Roma.
25) GILIS. *Anatomie élémentaire des centres nerveux.* Deuxième, édit. Masson, Paris, 1932.
26) GRASSET. *Anatomie clinique des centres nerveux.* Baillière, Paris, 1902.
ID. *Diagnostic des maladies de l'encéphale,* Baillière, Paris, 1901.
27) HOORENS. IV Congrès des Soc. d'oto-neuro-oph., Bruxelles, 1930. Revue neurol., II, 1930, p. 337.
28) HOUTSAEGER. *Les nerfs craniens.* Louvain, 1932.
29) JAENSCH. *Störungen im Bewegungs-Apparat der augen etc.* 6 Jahreswersam. der Ver. etc. Arch. f. Phych., 95 Bd., 1 Heft., S. 168.
30) KÖLLIKER. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen.* Sechete Auflage, Leipzig, 1896.
31) LANDOUZY. *De la blepharoptose cérébrale.* Arch. gén. de Méd., août 1877.
ID. *Éléments d'anatomie et de physiologie méd.* Paris, 1913.
32) LEWANDOWSKY. *Handbuch der Neurologie.* Berlin, Springer, 1910-15.
33) LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Soc. edit. Libraria, Milano, 1913.
34) LUGARO. *Sull'origine di alcuni nervi encefalici.* Arch. di oftalmologia, vol. II, fasc. 6, 1894.
35) MAIANO. *Ueber Ursprung und den Verlauf des Nervus oculomotorius etc.* Monatssch. f. Psych. u. Neurol., Bd. XIII, 1903.
ID. *Sull'origine e sul decorso del n. oculomotorius etc.* Atti del XII Congresso della Società ital. di Medicina interna, 1903.
36) MARINESCO. *L'origine du faciale supérieur.* Revue neurol., 1898, pag. 30-33.
37) MAUTHNER. *Die Nuklearlähmungen.* Wiesbaden, Bergmann, 1885.

38) Mattirolo. *Semeiologia delle malattie nervose*. Torino, 1910.
39) Mendel. *Ueber den Ursprung der Augenfacialis*. Neurol. Celtralbl., 1887.
40) Mingazzini. *Medulla oblongata und Brucke* in Handbuch der mikroskop. Anatomie etc. von Möllendorf, Berlin, Springer, 1928.
Id. *Anatomia clinica dei centri nervosi*. Unione Tipogr. Editrice, Torino, 1913.
41) Monakow (v.). *Gehirnpathologie*. Wien, 1905.
42) Murri. *Origine della deviazione oculo-cefalica ecc*. Rivista critica di Clinica medica, 1900.
43) Muskens. *Intorno allo stato delle ricerche sulla paralisi ed i crampi dello sguardo ecc*. Rassegna internazionale di Clinica e Terapia, 1928, n. 8, pag. 641.
Id. *La base anatomique des positions forcées des yeux etc*. Revue neurol., 1933, t. II, n. 2, pag. 287.
Id. *Zur Studium der Blicklähmungen etc*. Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk., 1930, Bd. 115, 1-3 Heft, S. 81.
Id. *Anatomo-physiological study of the posterior longitudinal bundle etc*. Brain, 1914.
44) Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Berlin, Karger, 1913.
45) Pacetti. *Contributo alla sintomatologia delle paral. oculari di origine nucleare*. Policlinico, 1895.
Id. *Sulle paralisi funzionali dei muscoli oculari*. Policlinico, 1896.
46) Panegrossi. *Contributo allo studio anatomo-patologico dei nervi oculo-motori dell'uomo. Ricerche nel laboratorio di Anat. normale della R. Università di Roma ecc.*, vol. VI, 1898.
Id. *Weiterer Beitrag zum Studium der Augenmuskelnervenkerne*. Monatsschrift f. Psych. u. Neurol., Bd. XVI, H. 3.
47) Parhon et Papinian. *Indagini intorno alle localizzazioni nel nucleo del faciale nell'uomo*. Riv. di pat. nervosa e mentale, Firenze, 1904.
48) Paulian Em. Démètre. *Sur un mécanisme curieux de correction etc*. Revue neurol., 1922, t. II, pag. 1512.
49) Perlia. *Die Anatomie des Oculomotoriuscentrum beim Menschen*. Graef's Arch., 1889.
50) Piltz. *Ueber centrale Augenmuskelnervenkerne*. Neurol. Centralbl., 1902, S. 482.
51) Poppi. *Sulle vie oculogire*. Rivista otol. ecc., 1933, 401-410. (Riferito in Zentralbl. f. d. g. Neurol. u. Psych., 1934, 71 Bd., Heft 9-10, S. 596).
52) Ramon y Cajal. *Histologie du système nerveux*, 1911.
53) Roussy et Lévy. *Les états spasmodiques du releveur de la paupière supérieure par lésion cérébrale en foyer*. Revue Neurol., XLI Année, t. II, n. 4, 1934.
54) Roux. *Double centre d'innervation corticale oculo-motrice*. Arch. Neurol., 1899, n. 45.
Id. *Diagnostic et traitement des maladies nerveuses*. Baillière, Paris, 1901.
55) Schüpfer. *Sul centro corticale della deviazione del capo ecc*. Riforma medica, 1893.
56) Schwabe. *Ueber die Gliederung des Oculomotoriushauptkern etc*. Neurol. Centralbl., 1896, n. 17, S. 792-794.
57) Siemerling. *Anatomischer Befund bei einseitig. kongenit. Ptosis*. Arch. f. Psych., XXIV, 1892.
58) Siemerling und Boedecker. *Chronische fortschreitende Augenmuskellähmung und progres. Paralyse*. Arch. f. Psych., Bd. XXIX, H. 3, S. 716, 1897.
59) Sterzi. *Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo*. Draghi, Padova, 1914-15.
60) Vianna Mello. *Recherches cliniques sur les paralysies des muscles etc*. Thèse de Paris, 1893.
61) Villiger. *Gehirn und Rückenmark*. 9 Auflage, Leipzig, 1922.
62) Wilbrand und Sänger. *Die Neurologie des Auges*. Bd. I, S. 114 und ff., 559-565, Berlin, 1900-1922.
63) Winkler. *Anatomie du système nerveux*. Troisième partie, Haarlem, 1927.
64) Zeri. *Sulle alterazioni dei centri nervosi nella tabe*. Rivista Sperimentale di Freniatria, vol. XXI, 1895.
65) Ziehen. *Anatomie des Nervensystems* (in V. Bardeleben. *Handbuch der Anatomie des Menchen*, IV). Jena, 1899-1934.

V.

OSPEDALE DEL LITTORIO IN ROMA
PADIGLIONE G. BACCELLI: Primario: Prof. LUIGI FICACCI.

Di una particolare iperplasia della aponeurosi plantare nelle lesioni del nervo sciatico

per il dott. R. LIBERTI, aiuto medico.

Le lesioni del nervo sciatico sono molto frequenti, anzi esse sono le più frequenti fra quelle dei nervi periferici.

Tale frequenza ha fatto sì che di esse la etiologia e la sintomatologia, il decorso, la cura siano state molto e da molti studiate, avendo inoltre la guerra fornito larga messe di osservazioni, direi quasi sperimentali.

Esiste oggi infatti nella patologia di questo nervo tale numero di sintomi e di forme cliniche e di mezzi terapeutici, che non sarei tornato su questo argomento se non avessi avuto la fortunata occasione di riscontrare in un caso venuto alla mia osservazione una particolarità della aponeurosi plantare, che, citata e ben studiata nel lontano 1916, in periodo bellico, dal prof. L. Ficacci (*Rivista Ospedaliera*, A. X, volume XI, n. 1), da allora non ha avuto più l'onore di ulteriore citazione e contributo.

E vengo al caso clinico:

Donna di anni 27, maritata, senza prole, da Campobasso, residente in Roma, entra nel padiglione Baccelli dell'Ospedale del Littorio il 24-XI-1933.

Si tratta di p. affetta da tubercolosi polmonare destra ulcerosa con espettorato positivo, in cui tale manifestazione si è svolta dopo cinque anni dalla guarigione di una forma di peritonite tubercolare ascitica. I sintomi polmonari risalgono al luglio 1933, epoca in cui si sono manifestati acutamente con febbre molto alta, a tipo remittente, mantenendosi tale per tre mesi.

Racconta che nel settembre scorso, sottoposta a cura di iniezioni di calcio per via intramuscolare, durante la esecuzione di una di queste nella natica sinistra avvertì dolore violento, che a mo' di folgore percorse tutto l'arto posteriormente. Da quel giorno il dolore è persistito costantemente togliendo perfino il sonno alla p. ed impedendole l'uso dell'arto malato sì da costringerla perennemente a letto. Lasciando da parte l'esame obbiettivo generale e prendendo in considerazione gli arti inferiori si nota:

Arto sinistro esteso; posizione varo-equina del piede; flessione plantare delle dita, con cute del piede, arida, desquamante. Notevole ipotrofia di tutto l'arto sì che la circonferenza della coscia sinistra è, a cm. 13 sopra la rotula, di cm. 29 contro cm. 33 a destra, e quella della gamba sinistra è, a cm. 14 sotto la rotula di cm. 21 contro cm. 23 a destra. La ipotrofia è specialmente spiccata a carico della loggia anteriore ed esterna della gamba sinistra. I movimenti attivi e passivi della coscia sul bacino e della gamba sulla coscia sono completi per quanto deboli. Impossibile è la flessione dorsale del piede, così come quella delle dita e dell'alluce sia attivamente che passivamente, con la quale manovra si nota che il piede è fisso in equinismo. Ugualmente impossibile è l'adduzione e specialmente l'abduzione.

Dolentissima la pressione sul percorso dello sciatico e specialmente del tibiale posteriore. Presente e positiva la manovra di Lasegue.

Presente il rotuleo, assente l'achilleo.

Anestesia termica, tattile, dolorifica in una fascia che dal primo spazio intermetatarseo si estende alla cute che ricopre il malleolo esterno e la faccia esterna e posteriore della gamba fin presso il ginocchio.

All'esame elettrico diminuzione della risposta allo stimolo diretto e indiretto, fara-

dico e galvanico dei muscoli dell'arto inferiore con R. D. netta nel territorio dello sciatico popliteo esterno.

All'esame ginecologico: vagina angusta, con mucosa liscia scorrevole, collo dell'utero conico, mediano, duro, spinto verso sinistra, corpo dell'utero piccolo in antiflessione fisiologica, fornici anteriore, posteriore e sinistro liberi. Nel fornice destro un corpo rotondeggiante, grande quanto un uovo di gallina, a limiti netti, discretamente mobile, dolente.

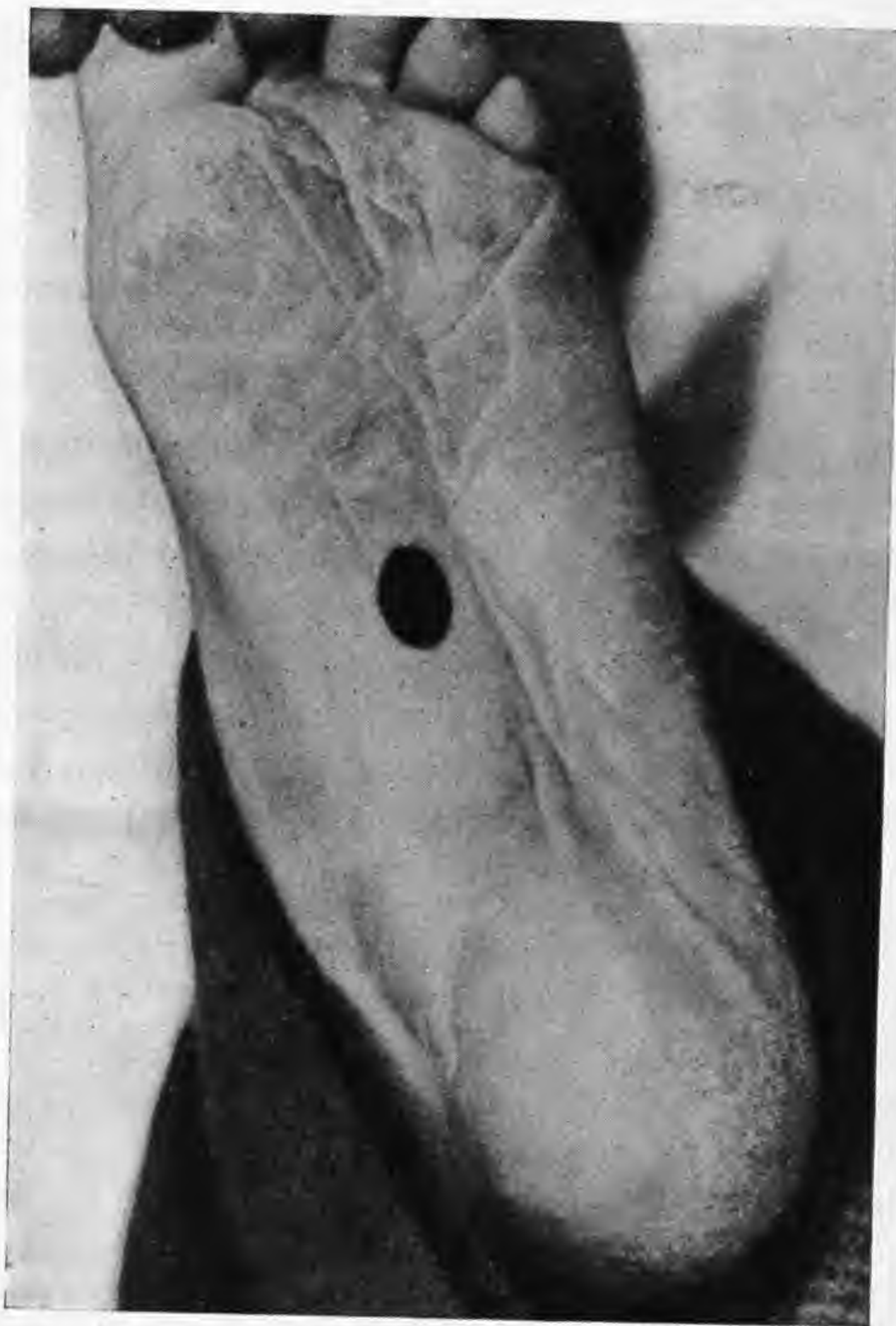



Fig. 1.

L'esame radiologico della colonna dorso-lombare nella proiezione antero-posteriore fa osservare: apposizione ossea marginale a forma di becco in corrispondenza del lato destro delle vertebre XI e XII dorsale.

L'insieme dei sintomi suddetti autorizzava la diagnosi di: tubercolosi polmonare destra ulcerosa, annessite destra probabilmente tubercolare, grave nevrite sciatica sinistra con paralisi completa dello sciatico popliteo esterno.

Per la etiologia di questa ultima, escluse eventuali lesioni vertebrali e genitali tali da spiegarne la genesi, bisognava senza altro accettare l'azione traumatica e chimica della iniezione di calcio, che malauguratamente era stata infissa nello sciatico di sinistra. Date le gravi sofferenze dell'inferma, si eseguiva cura fenico morfinica e, riuscita vana questa, il 31-XII-1933 si eseguiva puntura epidurale con iniezione di cc. 20 di novocaina all'1 %, seguita da stiramento incruento.

A questa iniezione seguiva immediato benessere e quindi netto miglioramento persistente anche nei giorni successivi, durante i quali la p. non lamentandosi più della solita sindrome dolorosa, cominciò invece ad accusare dolore alla pianta del piede sinistro che si fece ognor più persistente sì che il 18-II-1934 alla palpazione si notò nella medietà della pianta, ma più verso il margine interno un nodo ovalare a maggior asse antero-posteriore delle dimensioni di cm 2 per cm. 1, dolentissimo alla pressione, che nei dì successivi si rese evidente anche alla ispezione per il colorito alquanto cianotico assunto dal breve tratto di cute ad esso sovrastante (vedi fig. 1).

Il giorno 23-II il nodulo venne escisso dal dott. Gerundo comprendendovi la cute, il sottocutaneo, l'aponeurosi plantare e alcuni fascicoli muscolari.

L'esame macroscopico a tutto spessore dimostrò che il detto nodulo di aspetto madreperlaceo aveva sede nello spessore della fascia plantare adeso da un lato al tessuto muscolare e dall'altro, in modo più tenace, alla cute.

L'esame microscopico poi confermò tale sede e dimostrò le seguenti particolarità:

La cute risulta normale nei suoi vari strati. Il tessuto connettivo adiposo sottocutaneo ha la caratteristica sua disposizione in logge separate da setti connettivali di tessuto più denso. È attraverso uno di questi più breve ad un tempo, ma di spessore maggiore degli altri che il nodulo in esame discontinua il tessuto cellulo-adiposo e prende aderenza con gli strati più profondi del derma.

Il nodulo in esame risulta costituito di connettivo fibroso non compatto, ricco di cellule connettivali fusate, con nuclei fusati, poveri di cromatina, ed altri allungati, quasi bastonciniformi, più ricchi di cromatina.

In esso i fasci di connettivo fibroso quasi tendineo, che costituiscono l'aponeurosi, si sfioccano, acquistano un aspetto ondulato e si perdono nel tessuto che costituisce la tumefazione.

Non si apprezzano alterazioni nei filuzzi nervosi del sottocutaneo e della fascia, solo attorno ai vasi sia di quello che di questa si apprezza un certo grado di infiltrazione perivasale di piccole cellule rotonde mononucleate simili ai linfociti. Quà e là poi si osservano stravasi sanguigni, che possono però essere riferiti alla manualità operatoria.

Dal che si conclude essere il tumoretto a carico della fascia e di stuttura simile nel suo complesso a quello di un fibroma molle.

Come ho già accennato all'inizio, la mia osservazione trova unico riscontro in quelle del prof. Ficacci, che dal 1916 al 1919 potè studiarne quattro casi controllandone tre con il reperto di biopsia. Il primo caso è del dicembre 1916 e riguarda un capitano di fanteria, che, in seguito a ferita trasfossa al III inferiore della gamba sinistra, complicata da infezione e sbrigliamento del tramite, presentò una nevrite dello sciatico popliteo interno sinistro caratterizzata da vivissimo dolore al margine interno del piede sinistro, con formazione di una tumefazione grande quanto una piccola noce avellana, che si riassorbirà completamente col migliorare e guarire della sindrome-nevritica.

Il II caso riguarda un soldato, che, colto nei primi del 1917 da sindrome polinevritica febbrile, presenta come esito una sciatalgia bilaterale, che a sinistra si complica con vivo dolore alla pianta del piede ove, prossimo al margine interno, si apprezza un tumoretto grande quasi quanto mezzo uovo di piccione, duro, fisso, molto dolente, che viene asportato per biopsia.

Il terzo caso riguarda un soldato, che, a seguito di una ferita riportata nell'agosto 1918 a carico della coscia destra, presenta una grave nevrite sciatica con segni di paralisi nel campo dello sciatico popliteo esterno e di irritazione in quello dell'interno. Anche in esso si palpa una tumefazione grande quanto un grosso cece nella pianta del piede, prossima al margine interno.

E lo stesso dicasi per il quarto caso riguardante un soldato, che in seguito a ferita nella coscia destra presenta una grave nevrite sciatica con paralisi pressochè completa del nervo peroniero e incompleta del nervo tibiale.

Nessun dubbio quindi circa la identità del mio caso con quelli già descritti.

Anche etiologicamente noi possiamo associarlo quando si noti che se nei casi precedenti il fattore traumatico fu in prevalenza, anche nel nostro esso fu il determinante la lesione.

La sindrome clinica è pressochè identica al III e IV caso. Se ne differenzia soltanto per il colorito cianotico assunto dal nodulo alla ispezione e per l'adesione di questo alla cute oltre che al tessuto muscolare.

TAVOLA I.

Pelle

Tessuto sottocutaneo

Aponeurosi plantare

Ispessimento fibromatoso

Tessuto muscolare sottoaponeurotico

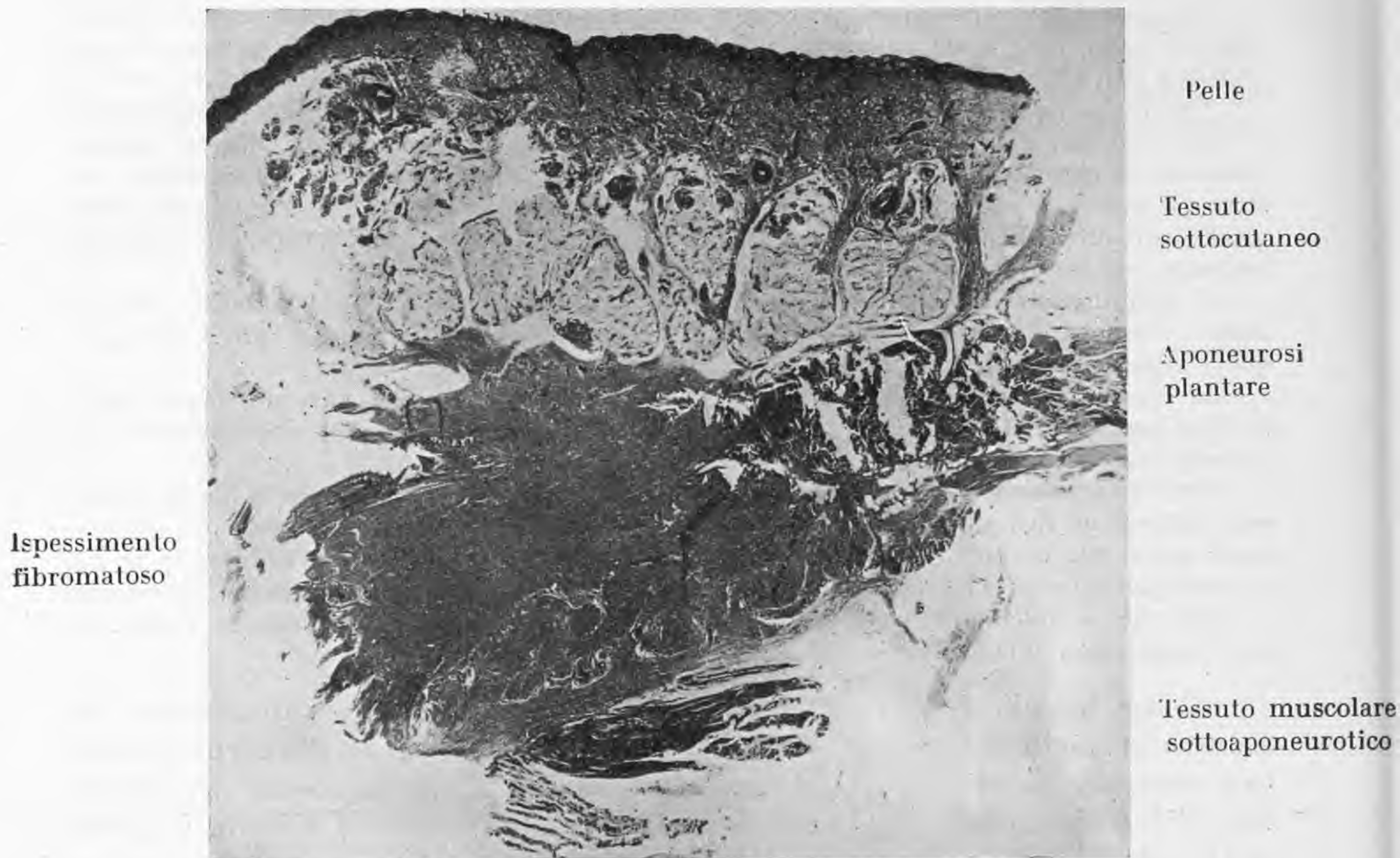



FIG. 2.

FIG. 3. — Struttura dell'ispessimento fibromatoso dell'aponeurosi plantare.

TAVOLA II.

Cute

Sottocutaneo

Fascia con
ispessimento
fibromatoso

Fibrille
muscolari

FIG. 4.

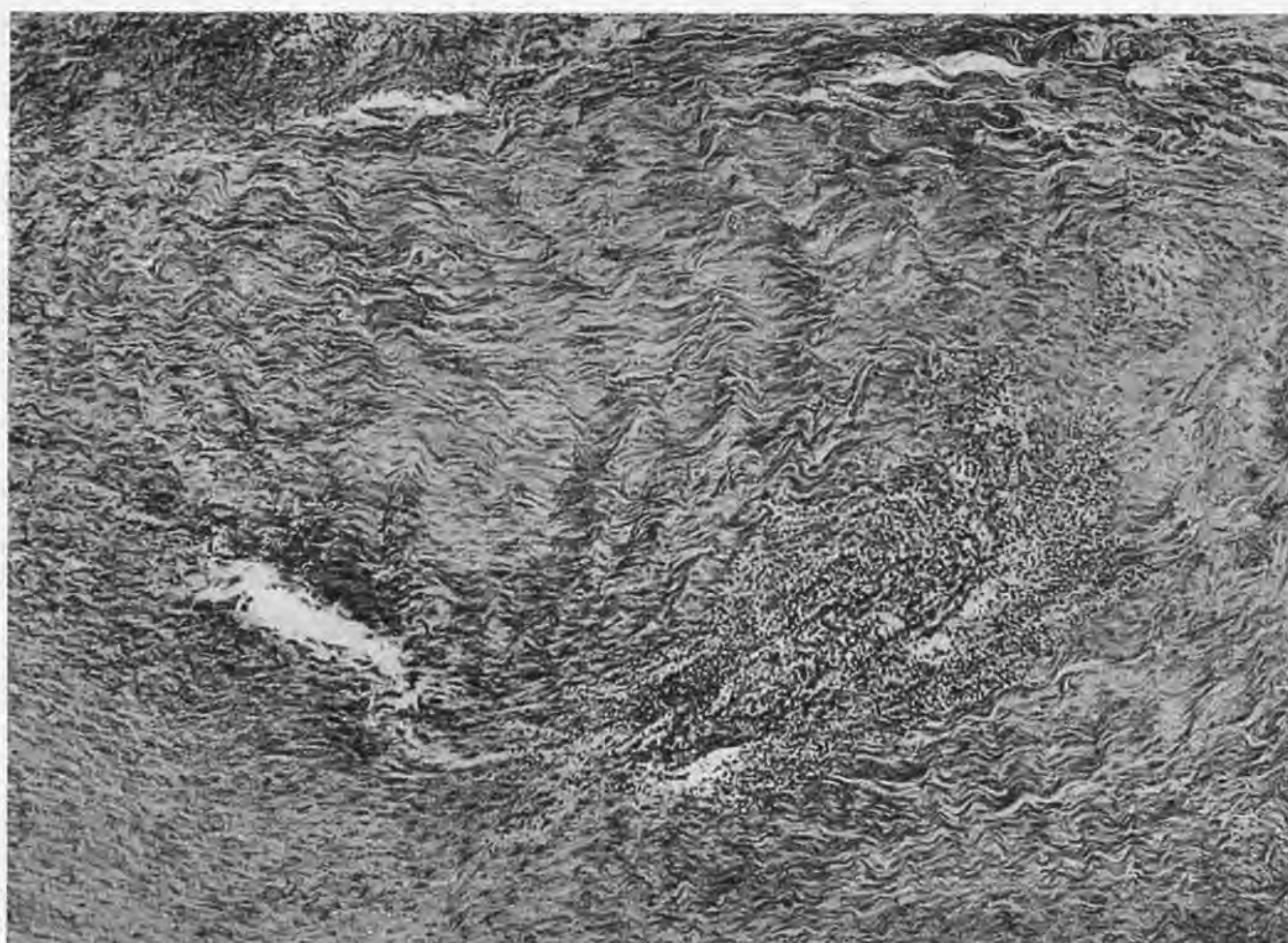



FIG. 5. — Struttura dell'ispessimento fibromatoso dell'aponeurosi plantare.

L'identità microscopica è dimostrata dal confronto della Tavola I riguardante uno dei casi del prof. Ficacci e la Tavola II riguardante il mio caso.

***

Dall'aspetto anatomico ma sopratutto dal decorso dei casi suddetti e specialmente dalla guida della evoluzione clinica del primo caso si può senz'altro escludere l'eventuale natura tumorale della manifestazione in esame.

Si tratta dunque di una alterazione dell'aponeurosi plantare associata con lesione del nervo sciatico e dei suoi rami senza interruzione completa del nervo, che dobbiamo associare alla congerie di quelle alterazione trofoneurotiche cui può andar soggetto qualunque tessuto: cute, capelli, unghie, connettivo, ossa, articolazioni, quando il nervo corrispondente sia comunque leso.

Qualche cosa di simile è solo possibile riscontrare nella letteratura in Weir Mitchell, che nel suo volume sulle lesioni di nervi (Masson edit. Parigi 1874) dice: « Le modificazioni del tessuto connettivo sono comuni dopo le ferite dei nervi e prendono la forma dell'edema locale o generale del membro leso » e poi aggiunge « In una circostanza ho visto la ferita del nervo portare alla ipertrofia del tessuto congiuntivo. È questo un fatto da segnalare che può dare una idea delle difficoltà che s'incontrano nelle questioni di questo genere. Del resto esso è talmente eccezionale che io non ho potuto trovare nessun altro caso cercando nella mia propria pratica o in quella degli altri ».

Alcun altro infatti accenna a formazioni consimili, nessuno poi alla manifestazione in esame.

Ond'è che con il prof. Ficacci concludo che:

1) In alcuni casi di lesione infiammatoria, ma più spesso traumatica del nervo sciatico (o dei suoi rami) senza interruzione però di questi o di quello si può manifestare nell'incavo del piede a metà della linea che unisce il margine posteriore del calcagno alla punta dell'alluce, una tumefazione.

2) Tale tumefazione è a carico della aponeurosi plantare, sparisce col guarire della lesione nervosa, ed è, per la sua sede e per i sintomi clinici cui si associa, in funzione di una irritazione dello sciatico popliteo interno, di cui possiamo considerarlo una trofoneurosi.

E chiudo questa mia breve nota con l'augurio che altri vogliano richiamare la loro attenzione su di un più accurato esame della pianta del piede degli sciatalgici. La lesione citata dal Ficacci apparirà allora meno rara e sarà possibile ancora comprendere per quale ragione tale particolare ipertrofia della fascia del piede si osservi soltanto nel punto di elezione notato.

RIASSUNTO.

L'A., riferisce su di un particolare ispessimento nodulare dell'aponeurosi plantare nelle lesioni del nervo sciatico. Riassume quattro casi riferiti per primo dal prof. Ficacci e vi aggiunge una personale osservazione con caratteri speciali.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII Roma, 1° Giugno 1935 - XIII Num. 6

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. C. Frugoni.

Gli streptococchi da infezione focale: la loro specificità serologica.

Dott. Bruno Malacrea, medico interno — Davide Belleli, allievo interno.

Rosenow (1), che ha studiato i rapporti serologici tra diversi stipiti di streptococchi viridans isolati da foci di pazienti di malattie differenti (poliomielite, encefalite, corea, influenza, parotite epidemica, colecistite, artrite cronica, pielonefrite, endocervicite, ulcera dello stomaco e del duodeno, colite ulcerosa), ha riscontrato una stretta affinità serologica tra gli stipiti isolati da malattie affini: egli ha osservato un intimo legame serologico tra stipiti isolati da pazienti di encefalite, di poliomielite e di corea, e rapporti ancora più stretti tra stipiti prelevati da foci di malati di artrite cronica e di corea. Tali risultati l'autore propose di utilizzare a scopo terapeutico, adottando cioè, sieri curativi ottenuti con iniezioni di streptococchi prelevati da foci di pazienti di malattie affini, i quali rappresentano un gruppo sierologicamente similare.

Le prove agglutinanti vennero poi da vari Autori utilizzate per stabilire rapporti etiologici tra determinate malattie e stipiti di streptococchi isolati da foci: vennero così eseguite agglutinazioni con sieri di pazienti e streptococchi isolati dai loro foci per accertare se e in quale percentuale esistessero nei loro sieri agglutinine contro quel determinato stipite.

Nicholls, Edith e Wendell J. Stainsby, che (2) attribuirono un certo significato diagnostico e prognostico alla prova agglutinante (streptococchi iso-

lati dall'emocultura o dalle articolazioni + siero del paziente), osservarono (3) anche una corrispondenza sierologica tra gli stipiti di streptococchi della scarlattina e dell'eresipela; e riscontrarono inoltre che il siero di artritici cronici agglutinava gli streptococchi della scarlattina e che (4) il 78 % dei sieri di pazienti di artrite acuta reumatica agglutinava a più di 1/320 delle miscele di streptococchi anemolitici, mentre i sieri controllo si mostravano privi di agglutinine: il tasso di agglutinine secondo questi autori, segue oscillazioni parallele al decorso clinico della forma morbosa, ed è più alto nell'artrite progressiva, ed indipendente dall'età del paziente (5).

Dawson, Martin, Olmstead e Boots hanno osservato (6) agglutinazioni ad altissimo titolo tra sieri di malati di artrite reumatica e stipiti di streptococco emolitico anche se provenienti da scarlattina, eresipela, e febbre reumatica, mentre nei sieri controllo non si notav agglutinazione.

Clawson, Macnider, Wetherby, Hilbert e Hillebol (7), avendo osservato uguale tasso agglutinante contro uno stesso streptococco di sieri sia d'artritici acuti sia di artritici cronici, concludono che una sola specie di streptococco è l'agente etiologico delle due forme morbose: la specificità degli stipiti è stata negata invece da Knefer, Chester, Myers e Oppel (8) i quali hanno riscontrato nei sieri agglutinine anche contro stipiti differenti.

Avendo a disposizione numerosi stipiti di streptococchi che venivano isolati per altre ricerche da foci di pazienti di diverse malattie, per consiglio del prof. Lusena, abbiamo voluto studiare se esistesse una corrispondenza sierologica tra i vari stipiti isolati.

Degli streptococchi da noi studiati alcuni erano nettamente viridans, altri davano in presenza di sangue una colorazione giallo-marrone: ma tale comportamento degli streptococchi verso il sangue, secondo le moderne vedute, non è più considerata come una caratteristica costante e d'importanza capitale.

Tecnica. — Per le nostre ricerche noi usammo germi isolati e coltivati con metodi speciali che sono stati ampiamente illustrati da Lusena e Chini (9).

Preparazione sieri agglutinanti. — Come animale produttore di sieri agglutinanti Rosenow usava il cavallo, allo scopo di disporre, alla fine della immunizzazione, di una forte quantità di siero utilizzabile a scopi terapeutici. Per studiare i soli rapporti sierologici tra i vari stipiti, per ragioni pratiche noi preferimmo usare conigli del peso di Kg. 2,500/3,000.

Le iniezioni furono praticate per via endovenosa, a distanza di 5 giorni l'una dall'altra; nella quantità progressivamente crescente da cc. 0,50-1-1,00-1,50 di una sospensione in soluzione fisiologica, della opacità di una comune brodo-cultura, di germi conservati in una miscela usata dagli Americani (Rosenow) e composta di due parti di glicerina e una parte di cloruro di sodio al 25 %.

Generalmente alla 5ª iniezione veniva effettuata una prova serologica per determinare il titolo agglutinante raggiunto; se questo sembrava scarso, si praticavano ulteriori iniezioni. Se invece esso pareva sufficiente, l'animale veniva salassato sterilmente dalla carotide: al siero così ottenuto venivano aggiunte, per evitare inquinamenti, piccole quantità di una soluzione glicerofenicata al 5 %. Dato che i sieri venivano usati poco dopo il salasso, non ci preoccupammo mai di stabilire la durata dell'efficienza dei loro anticorpi.

Agglutinazione. — La parte più delicata della tecnica delle agglutinazioni con gli streptococchi è rappresentata dalla preparazione della sospensione di germi, in quanto la facile autoagglutinabilità degli streptococchi molto spesso determina fenomeni di agglutinazione anche nei controlli, rendendo così impossibile, in questi casi, la lettura della prova.

Abbiamo quasi sempre adottato sospensioni di streptococchi conservati nella miscela glicerosodica suddetta, la quale secondo gli Americani, mantiene le loro proprietà antigeni ed agglutinanti.

Per disporre di una sospensione stabile di germi preparavamo parecchie ore prima la miscela di antigene, e al momento della prova, usavamo soltanto la parte superiore la quale aveva una minima tendenza alla sedimentazione spontanea.

Tale miscela fu preparata in due modi: più spesso usammo il metodo di preparazione primitivamente proposto da Lusena (10) e precisamente preparavamo una sospensione in soluzione fisiologica di germi prelevati dalla miscela conservativa, tale che una goccia di essa sospensione determinasse in cc. 0,50 di soluzione fisiologica una opalescenza come quella che si cerca nell'agglutinazione del tifo.

Risultati migliori ottenemmo però, adottando il metodo proposto dagli Americani, e precisamente preparando una sospensione di germi di opacità doppia di quella cercata nelle agglutinazioni del tifo: così potevamo aggiungerla in parti uguali nelle provette contenenti il siero debitamente diluito.

Qualora la miscela di antigene non fosse stata preparata per tempo, noi anzichè attendere la sedimentazione spontanea, raccoglievamo la parte superiore della miscela contenuta in provette che erano state poste per pochi minuti in centrifuga.

Le agglutinazioni venivano fatte aggiungendo nelle dovute proporzioni la miscela più sopra descritta ad alcune provette contenenti cc. 0,50 di siero diluito per mezzo delle diluizioni raddoppiate da 1/10 fino a 1/5120, più il solito controllo. Poichè la reazione agglutinante è assai lenta, per evitare ulteriori accrescimenti o inquinamenti, aggiungevamo in ogni provetta anche una goccia di soluzione formulata al 10 %. Dopo una notte di termostato a 37°, si faceva la lettura definitiva, ma già dopo qualche ora la agglutinazione era abbastanza pronunciata. Il controllo, se era stato ben preparato, non agglutinava. Per la lettura si teneva conto sempre dell'agglutinazione ad occhio nudo.

Precipitazione. — Le reazioni precipitanti non hanno dato risultati paragonabili a quelle agglutinanti e perciò il loro uso non ci è parso utilizzabile in pratica.

*
* *

Per poter trarre conclusioni sicure in tal genere di ricerche occorre disporre di un gran numero di sieri agglutinanti: ma la preparazione su larga scala di questi sieri incontrò notevoli difficoltà, perchè molti animali perirono per fatti tossici prima di giungere ad un titolo agglutinante sufficiente: e d'altra parte i sieri degli animali che per effetto della immunizzazione si trovavano in condizioni scadenti, erano poveri di anticorpi, nè fu possibile elevarne il titolo mediante nuove iniezioni.

Ma i risultati delle nostre ricerche, i cui protocolli, per brevità, non

riportiamo, ci permettono di asserire con Rosenow che spesso può notarsi una corrispondenza sierologica tra gli stipiti isolati da malattie, le quali, nonostante le sindromi cliniche differenti con cui si estrinsecano, presentano rapporti etiopatogenetici indiscussi.

Come risulta dalla tabella n. 1 gli antisieri preparati con stipiti prelevati da foci di pazienti di determinate malattie reagivano sempre e con titoli di poco minori di quelli col proprio germe anche con streptococchi isolati da altri pazienti ma della stessa malattia.

Il siero anti-str. Grassi (artrite reumatica) per es., che aveva il titolo 1/500 contro il proprio germe, agglutinava gli altri stipiti di reumatici tra 1/1280 e 1/640.

Come risulta dalla tabella 2, gli antisieri contro stipiti isolati da artritici acuti presentavano in forti percentuali un discreto titolo agglutinante (1/1280) anche se saggiati contro streptococchi prelevati da foci di pazienti di corea, mentre tale corrispondenza serologica cessava se si usavano germi isolati da foci di malattie del tutto differenti (ulcere-colecistiti).

Confermiamo anche quanto osservato da Rosenow che le proprietà specifiche (antigeni ed agglutinanti) di un determinato stipite diminuiscono, fino a scomparire dopo vari trapianti in brodo glucosato, mentre si mantengono inalterate, o per lo meno di poco diminuite, se gli stipiti vengono conservati in soluzione fisiologica glicerinata.

*
* *

Volemmo poi studiare se gli streptococchi, che con determinati accorgimenti illustrati da Lusena e Chini (9), avevano modificato il loro potere di localizzazione (creazione sperimentale di tropismi elettivi), presentassero particolarità serologiche degne di rilievo.

Nella nostra Clinica già Corelli, studiando gli streptococchi neurofilizzati e cerebrofilizzati, ha notato che il siero che agglutinava il germe di partenza (titolo: 1/3000) non agglutinò a nessun titolo i suoi derivati neutrofili, mentre la corrispondenza serologica si ristabiliva, a basso titolo, quando si dirigeva il tropismo sperimentale verso le localizzazioni prima tenute dallo stipite.

Disponendo di streptococchi sperimentalmente oculofilizzati per altre ricerche da Lusena (9), ne abbiamo studiato le particolarità sierologiche: dai risultati delle nostre esperienze riportiamo nella Tabella n. 3 soltanto il più tipico: questi ci permettono di affermare, come osservato da Corelli nella neurofilia, che i germi passando negli occhi e acquistando l'oculotropismo sperimentale, si modificano completamente dal punto di vista serologico rispetto al germe di partenza. Fatti analoghi sono stati dettagliatamente descritti per l'artrotropismo sperimentale da Chini e Magrassi (cercare la citazione in Boll. I. S. M., febbraio 1933).

Per riferirci soltanto alle esperienze della tabella n. 3, le agglutinazioni praticate con sieri agglutinanti contro il germe Lovino e i suoi derivati scelti in determinate tappe verso la oculofilia, hanno dimostrato che il germe durante i singoli passaggi modificava la sua individualità serologica, in modo tale che si lasciava agglutinare soltanto dal derivato immediatamente precedente in scarsa misura, e perdeva ogni agglutinabilità verso il germe di partenza, mentre il siero preparato con germe Lovino ocufilizzato agglu-

nava naturalmente il proprio germe ad alto titolo, ma, sebbene a titolo modesto, anche il germe Delle Donne proveniente da un malato di coroidite.

Tali risultati armonizzano con le vedute di Rosenow secondo le quali i germi prelevati da foci di pazienti di malattie affini (str. Delle Donne e str. Lovino oc. 5) rappresentano dei gruppi serologicamente similari, sebbene siano lontani dal confermarle in modo regolare e completo.

Naturalmente si tratta di materiale ancora troppo scarso perchè possa essere considerato come base di una vera prova di tali vedute, e deve essere presentata con tutta riserva in attesa di ulteriori sviluppi.

*
* *

Ringraziamo il prof. Lusena che ha diretto e consigliato queste ricerche.

TABELLA I. — *Rapporti serologici di streptococchi da foci di diversi pazienti di una identica malattia (artrite reumatica acuta).*

	Siero anti-Grassi	Siero anti-Bertoli	Siero anti-N. 55
Str. Grassi	1:5120	1:640	1:320
Str. Bertoli	1:1280	1:1280	1:160
Str. N. 55	1:640	1:640	1:640

TABELLA II. — *Rapporti serologici tra streptococchi da foci di pazienti di malattie affini e di malattie differenti.*

	Siero anti-Grassi (artr. reum.)	Siero anti-Bertoli (artr. reum.)	Siero anti-Morgia (colecistite)
Str. Grassi (artr. reum.)	1:5120	1:640	1:20
Str. Bertoli (artr. reum.)	1:1280	1:1280	—
Str. Morgia (colecistite)	—	—	1:5120
Str. Campita (ulcer. gastr.)	—	—	1:20
Str. N. 57 (corea)	1:640	1:320	—

TABELLA III. — *Rapporti serologici tra stipiti di streptococchi atropismo sperimentalmente modificato.*

	Siero Lovino originale	Siero Lovino oc. 1	Siero Lovino oc. 3	Siero Lovino oc. 5
Str. Lovino originale (tonsillite)	1:2560	—	—	—
Str. Lovino oc. 1	1:10	1:640	—	—
Str. Lovino oc. 3	—	1:10	1:320	—
Str. Lovino oc. 5	—	—	1:20	1:1280
Str. Delle Donne (coroidite)	—	—	1:20	1:40
Str. Vinciguerra (tonsillite)	1:320	—	—	—

Il numero rappresenta il progressivo adattamento all'oculofilia.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI.

Gli Autori hanno studiato i rapporti serologici tra diversi stipiti di streptococchi prelevati da foci di pazienti di svariate malattie, di germi cioè che sembrano entrare nella patologia delle infezioni focali.

I risultati ottenuti sono in armonia con quelli della Scuola Americana secondo la quale esistono rapporti serologici tra streptococchi provenienti da foci di pazienti di malattie affini.

Studiando le particolarità serologiche degli streptococchi di cui era stato sperimentalmente modificato il tropismo elettivo, gli Autori hanno osservato che le modificazioni del potere di localizzazione sono accompagnate da profonde trasformazioni serologiche, tanto da perdere completamente l'agglutinabilità verso lo stipite di partenza e da acquistarne talvolta, sebbene in grado modesto, verso stipiti affini.

AUTORI CITATI.

(1) Rosenow. Journ. inf. Dis., vol. 45, 1929, pag. 31.
(2) Nicholls, Edith e Wendell J. Stanisby. Journ. Amer. Med. Ass., vol. 97, 1931, pag. 1146.
(3) Id., Id., Id. Journ. Clin. Invest., vol. 10, 1931, pag. 323.
(4) Id., Id., Id. Ibid., vol. 10, 1931, pag. 337.
(5) Id., Id., Id. Ibid., vol. 12, 1933, pag. 505.
(6) Dawison, Martin. Olmstead e Boots. Journ. of Immun., vol. 23, 1932, pag. 187.
(7) Clawson, Macnider, Wetherby, Hilert e Hillebol. Amer. Journ. med. Sc., vol. 184, 1932, pag. 758.
(8) Knefer, Chester, Myers e Oppel. Journ. clin. Invest., vol. 122, 1932, pag. 267.
(9) Lusena e Chini. Relazione Congresso Società italiana Medicina interna, 1933.
(10) Lusena. Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. 10, 1931.

II.

Clinica Medica Generale della Regia Università di Torino
Direttore: Prof. Sen. F. Micheli.

Studi sull'acido urico nelle nefropatie.

I) Il potere di concentrazione e di diluizione per l'acido urico e l'influenza su di esso dell'ormone ipofisario posteriore nelle affezioni renali diffuse con insufficienza, nei normali e nelle ipertensioni arteriose.

Dott. Fernando Marcolongo, aiuto volontario
Dott. Ottaviano Maestri, assistente volontario

La lunga serie di studi sperimentali e clinici, che sopratutto nell'ultimo ventennio è venuta a chiarire il comportamento dell'acido urico nelle nefropatie e l'importanza che a questa scoria spetta nella fisiopatologia e nella clinica delle affezioni renali, ha seguito quasi senza interruzioni nell'incessante susseguirsi delle ricerche una duplice via intesa essenzialmente all'analisi dei due dati fondamentali del metabolismo urico: l'uricemia e l'uricuria. Diventata ormai la prima di studio corrente in questo campo, meno studiata la seconda ma pur valutata da molti nelle indicazioni che essa può fornire alla clinica delle malattie renali, quasi tutte le nostre conoscenze sulla patologia dell'acido urico nelle nefropatie si sono andate fondando sul comportamento di questi due elementi e del primo sopratutto, dato che l'uricemia sembra riassumere in sè e nelle sue varie alterazioni lo studio effettivo del ricambio urico nel nefritico e dato che in tal modo essa è venuta

acquistando, attraverso una larghissima esperienza clinica, un preciso significato per quanto ancora variamente inteso dagli studiosi, e sopratutto un'indubbia importanza pratica. E ciò a prescindere da altre ricerche sull'eliminazione dell'acido urico per via enterotropa, meno seguite per quanto degne d'interesse pratico, almeno nel campo delle affezioni renali.

Com'è noto, la conoscenza di un alterato metabolismo urico nei nefritici avente la sua espressione più comprensiva nell'aumento del tasso uricemico, è molto antica. Garrod (1848) aveva già notato l'iperuricemia dei sofferenti di reni fino a gradi cospicui come quelli che si riscontrano nella gotta, e la non completa sua corrispondenza con l'aumento dell'urea nel sangue, due constatazioni queste che sembrano rispondere sempre meglio ai risultati delle più recenti ricerche. Jaksch (1896), Koch e molti altri confermarono questi risultati a cui più tardi Monakow aggiunse la nozione dell'iperuricemia precoce di certe affezioni renali, come la nefrite acuta, ancor prima dell'innalzarsi dell'azotemia. Ma è sopratutto con i lavori successivi di una lunga serie di studiosi sopratutto americani, francesi e tedeschi, fra cui è doveroso ricordare almeno Folin e Denis, Myers, Fine e Longh, Baumann, Hausmann, Davis e Stevens, Harding, Steinitz, Krauss, Chauffard, Brodin e Grigaut, Weil, Jeanbran, Cristol, ecc. ecc., che vengono precisate l'esistenza e la frequenza dell'iperuricemia nefritica, stabilite le sue modalità, chiarito il suo significato dal punto di vista diagnostico e prognostico, con risultati che, brevemente riassunti, possono esprimersi così:

1) nei nefritici con insufficenza renale è molto frequente, per alcuni costante, un aumento più o meno spiccato dell'uricemia;

2) questo aumento è per lo più precoce e precede, talora anche di molto, lo stabilirsi degli altri segni ematochimici d'insufficenza renale compresa l'iperazotemia (Krauss ecc), costituendo il classico segno dell'« iperuricemia d'allarme » (Chauffard, Brodin e Grigaut, Weil, Jeanbran, ecc. e in generale la Scuola francese);

3) l'iperuricemia è per lo più proporzionale all'entità dell'iperazotemia, ma talora anche dissociata da essa, come già aveva notato Garrod: oltre che essere più precoce essa può essere più cospicua di quanto non importi l'aumento di questa, e ciò in varie condizioni d'insufficenza renale, nelle nefriti acute, nell'eclampsia, nelle nefropatie degli avvelenamenti, nelle nefriti croniche. In condizioni di iperazotemia la dissociazione fra comportamento dell'NI, urea e ac. urico si rende bene evidente col seguire la curva giornaliera, che dimostra una ritenzione dell'urea durante la notte mentre l'uricemia resta pressochè invariata (Steffanutti);

4) l'iperuricemia ha valore pratico anche sotto l'aspetto prognostico; quando superi la cifra di 10 mgr. % prelude al coma uremico e alla morte, in generale se oltrepassa la cifra di 8-9 mgr. % rappresenta un segno di cattivo augurio (Guttentag, Volhard, ecc.).

Ognuna di queste affermazioni, stabilita con ben documentata casistica nei lavori già ricordati e suffragata sempre più dai risultati successivi di quegli Autori — numerosissimi specie in America e in Germania — che usano correntemente la determinazione dell'U. nelle nefropatie, ha peraltro subito da altre ricerche critiche e modificazioni non poche. Mentre l'estendersi dello studio dell'uricemia fuori del campo della gotta e delle nefropatie ha permesso di svelare una serie numerosa di alterazioni dell'uricemia nei più sva-

riati stati morbosi extrarenali, a partire dalle malattie infettive allo scompenso di cuore, al coma diabetico, ai tumori maligni, alle leucemie e ad altre malattie del sangue, alle affezioni del fegato, ecc. (Krauss, Steinitz, Folin e Denis, Croniczer, Mendel, Guttentag, Joel, Mann, ecc.) e di limitare pertanto l'importanza diagnostica che era stata assegnata al solo dato dell'aumento del tasso uricemico in generale, nell'ambito stesso delle affezioni renali non poche obbiezioni sono state mosse contro le conclusioni dei precedenti ricercatori. Caduta, per le ricerche ora ricordate, l'affermazione di Folin e Denis che un'iperuricemia scompagnata da iperazotemia debba parlare senz'altro per la diatesi gottosa, la stessa grande frequenza e precocità di questo dato nelle nefropatie con insufficenza è stata impugnata. Lennox non trovò talora ritenzione di ac. urico nel sangue in rapporto a lesioni renali, Werhle iperuricemia solo in una parte dei suoi casi di nefrosclerosi, Chabanier e Lobo-Onell uricemia normale in nefropatici iperazotemici o quanto meno con aumenti anche cospicui della costante di Ambard, fatto questo che già risultava da alcune delle precedenti ricerche e sopratutto da quelle di Jeanbrau, Cristol e Nikolitch; Halbrock e Haschins riscontrarono in 86 osservazioni di nefropatie, di cui l'86 % aveva iperazotemia, un'iperuricemia solo nel 30 % dei casi, ecc. D'altra parte, la discordanza ben nota e frequente fra iperuricemia e iperazotemia ha prestato facilmente il fianco alle critiche: sopratutto Chabanier e Lobo-Onell hanno insistito su questa mancata corrispondenza fra altezza del tasso uricemico ed entità della lesione funzionale renale, e molti altri sul relativo valore diagnostico che assume un'iperuricemia « fortuita » (Chabanier) scompagnata da altri segni ematochimici d'insufficienza renale o da segni di una nefropatia (Feinblatt, Hubbard e Firmer, ecc., ecc.), tanto più che l'iperuricemia nefritica sembra risentire in vario modo dell'influenza dell'alimentazione, si abbassa col digiuno (Chabanier, Lennox, ecc.) e si modifica irregolarmente con dieta ricca di purine, mentre l'urea e la costante di Ambard aumentano in proporzione (Chabanier, ecc.). Infine anche il significato prognostico degli alti valori uricemici nelle condizioni più gravi d'insufficienza renale è stato molto criticato, almeno nell'assolutismo che alcuni gli vorrebbero assegnare: accanto ai casi di uremia vera che giungono all'esito con valori inferiori agli 8-9 mgr. %, sono segnalate quasi di continuo iperuricemie di eguale entità o anche superiori in casi di nefropatie acute che poi giungono felicemente a guarigione, oppure la loro comparsa transitoria per affezioni intercorrenti, per sopraggiunta insufficienza cardiaca in corso d'insufficenza renale cronica, ecc.

Molto meno studiata, come abbiamo già detto, è l'uricuria nei nefritici, sulla quale inoltre più confuse sono le conoscenze finora acquisite. Alcuni Autori come Upham e Highley, Magath, ecc. hanno indagato il suo comportamento come test della funzione renale tenendo conto della dieta e della diminuzione dell'eliminazine urica giornaliera (valori normali 0,200-0,300 secondo Lucke, ecc.), ma con risultati che non hanno avuto molto seguito, tanto più che nelle nefriti è stato notato anche il fatto inverso, di un aumento cioè dell'uricuria giornaliera (Chauffard). Altri hanno preso in considerazione i rapporti fra concentrazione urica urinaria e concentrazione urica nel sangue: Steinitz ritiene che il rapporto $\frac{\text{U nel sangue (gr. \%)}}{\sqrt{\text{uricuria giornaliera}}}$, analogo alla costante di Ambard, abbia importanza diagnostica e prognostica nelle nefro-

patie con insufficenza (valori normali 0,037-0,051; patologici fino a 0,095, con valori massimi in casi di nefrosclerosi gottosa), e Chabanier ha stabilito l'esistenza di una costante uro-secretoria, di valutazione delicata data la mobilità della soglia dell'ac. urico eliminato dal rene.

Però già Chauffard, Brodin e Grigaut avevano notato l'impossibilità di stabilire una simile relazione, data la diversità degli aspetti chimici dell'ac. urico nell'organismo, che determina anche variazioni di escrezione.

Da questi brevi accenni risulta dunque quanto controverse siano ancora e l'interpretazione e le stesse manifestazioni dell'alterato ricambio urico nei nefritici, e quanto incomplete le nostre conoscenze al riguardo. Per quanto la maggiore parte degli studiosi obbiettivamente concordi nel riconoscimento dei vari punti già ricordati, limitandone però la portata assoluta e ammettendo le eccezioni rammentate più sotto, una lunga serie di quesiti restano tuttora aperti e di non facile soluzione. Così, ammessa la precoce e rapida ascesa dell'uricemia nell'insufficenza renale anche prima dell'innalzarsi dell'azotemia, è da domandarsi quale ne sia la ragione e sopratutto se essa dipenda dalla ritenzione della scoria nell'organismo, domanda peraltro di non facile risposta, dato che in opposizione alle numerose ricerche sull'uricemia fanno difetto su questo punto ricerche sufficientemente complete sul comportamento dell'uricuria, sul metabolismo urico intermedio, ecc. Così ancora la discordanza fra iperuricemia ed iperazotemia non è spiegata da nessuna delle precedenti ricerche, sempre perchè non sono utilizzabili ricerche soddisfacenti sulle condizioni di eliminazione urica nello stato di insufficenza renale, in confronto a quanto avviene per l'urea e per gli altri composti azotati urinari. Anzi a questo proposito può dirsi che, a prescindere dalle poche e non conclusive ricerche cliniche già ricordate, assai limitate sono le nostre nozioni su quello che pur rappresenta uno dei punti fondamentali dell'argomento: il problema dell'escrezione urinaria dell'ac. urico in senso generale, dell'escrezione cioè della scoria durante la diuresi quotidiana come durante la diuresi forzata o limitata o influenzata da vari altri fattori agenti in modo diretto o indiretto sulla funzionalità renale. Una serie di fatti o di questioni su cui possiamo appena sorvolare, formano bensì noti argomenti della fisiologia sperimentale, come l'intervento fondamentale dell'attività tubulare nell'escrezione urica, l'influenza che sull'eliminazione urica ha la diuresi acquosa, come l'interessante questione della soglia renale per l'ac. urico, ecc. ma essi non forniscono, come abbiamo in parte già accennato, che lumi molto scarsi alla clinica, alla quale interessano, sopratutto in questo campo, dati pratici e di sicura indicazione diagnostica.

Ed è per questi motivi, come da altri che via via risulteranno da quanto andremo esponendo, che noi abbiamo ritenuto opportuno di riprendere lo studio dell'argomento soffermandoci su due punti che non ci sono sembrati, come effettivamente non sono, ancora sufficentemente chiariti. Nella prima parte delle nostre ricerche, esposte nel presente lavoro, studieremo le modalità di escrezione dell'ac. urico nelle nefropatie in rapporto sopratutto allo stato funzionale del rene: nella seconda parte prenderemo in considerazione lo studio del metabolismo urico intermedio nei nefritici in diverse condizioni di esperimento, secondo alcune modalità che saranno esposte a suo tempo (1).

Per lo studio dell'escrezione urica nelle nefropatie con insufficenza, noi

---

(1) Cfr. MARCOLONGO e MAESTRI. La Clinica Medica Italiana, 1935.

abbiamo creduto utile di percorrere una via che già è stata battuta, con risultati tanto poco noti quanto degni della massima attenzione, da altri ricercatori, e che veramente sembra rispondere bene allo scopo: la determinazione cioè, accanto all'eliminazione urica giornaliera e agli altri dati più comuni del metabolismo urico (uricemia), del potere renale di concentrazione e di diluizione per l'ac. urico. Questa indagine ha indubbiamente un fondamento teorico sicuro, come quella che ci permette di apprezzare realmente le condizioni funzionali del rene nei riguardi della scoria uratica, concede un utile confronto con la funzione renale globalmente considerata, è semplice e offre risultati che non sono, almeno in modo evidente, influenzati dalle numerose altre condizioni che invece agiscono sui dati dell'uricemia o dell'uricuria giornaliera: vedremo del resto fra breve come i fatti obbiettivi corrispondano pienamente a questi presupposti.

Prima di noi, come abbiamo accennato, assai scarse sono state le indagini estese in questo senso: per quanto ci consta, solo Upham e Highley, Lucke e Seelig e Boigt hanno studiato clinicamente tale questione. Mentre i due Autori americani si sono limitati a rilevare in alcuni casi di nefriti una diminuzione del potere di concentrazione per l'ac. urico, Lucke e Seelig e Voigt ci hanno fornito una serie di dati del più alto interesse: secondo le conclusioni di questi studiosi il comportamento dell'uricemia durante le prove di diluizione e di concentrazione rappresenta infatti un ottimo mezzo d'indagine dei disturbi funzionali del rene, sopratutto in certe loro forme. Lucke, che ha largamente sperimentato su questo campo ritiene anzi che questa sia la migliore di tutte le prove. Egli ha osservato quale segno fra i più precoci dell'insufficenza renale una diminuzione del potere di concentrazione renale per l'ac. urico; quando il disturbo raggiunge un certo grado, anche se la diuresi è abbondante, diminuisce anche l'eliminazione urica urinaria giornaliera. In conseguenza di tale fatto, aumenta l'ac. urico nel sangue, ma in modo per nulla proporzionato all'entità del difetto di concentrazione: a spiegar ciò, Lucke invoca una secondaria ritenzione urica nei tessuti, la scoria passando verosimilmente dal sangue ad essi che se ne arricchiscono, mascherando così un'iperuricemia che sarebbe altrimenti quanto mai cospicua. Forse in tal modo si possono spiegare anche le iperuricemie dello scompenso cardiaco e delle malattie infettive, a proposito delle quali non è però da escludere un aumento della formazione urica durante i processi del metabolismo intermedio. Secondo Volhard questo intervento di processi extrarenali può anche invocarsi ed influire l'alterato ricambio urico nell'insufficenza renale.

Seelig e Voigt, per svelare disturbi latenti della funzione renale, hanno studiato il comportamento delle prove di diluizione e di concentrazione sotto l'influenza dell'estratto ipofisario posteriore, determinando in ogni singola frazione urinaria l'uricuria e l'ammoniuria. Per quanto riguarda l'uricuria, i soggetti normali hanno dimostrato oscillazioni nell'eliminazione variabili fra 5 e 80 mgr. %; durante la prova della diluizione con pituitrina si ha una forte diminuzione della diuresi con aumento della concentrazione molare ed urica al disopra dei valori di partenza, e l'ac. urico viene eliminato in forte concentrazione, in media di 50 mgr. %. Il rene con grave insufficenza funzionale ha perduto invece questa variabilità di eliminazione dell'ac. urico: manca l'aumento dell'eliminazione urica, talora in modo parallelo alla mancata diminuzione della diuresi. Nei casi più avanzati si giunge a una vera isostenuria per l'ac. urico.

Noi abbiamo ripreso e completato tutte queste ricerche. In un buon numero di nefropatie acute e croniche abbiamo perciò studiato: 1) l'uricuria durante la prova di concentrazione semplice; 2) l'uricuria durante la prova di diluizione semplice; 3) l'uricuria durante la prova di concentrazione + estratto ipofisario posteriore (tonephin Bayer); e 4) l'uricuria durante la prova di diluizione + estratto ipofisario posteriore. I nostri dati abbiamo poi confrontato con quelli dell'uricemia, dell'uricuria giornaliera, nonchè con tutti quelli relativi allo studio della funzionalità renale.

Accanto ai casi di nefropatie abbiamo studiato numerosi casi di ipertensione arteriosa primitiva, più o meno puri da lesioni renali. Ci ha spinti a ciò un duplice scopo: da un lato, di controllare l'importanza fisiopatologica e diagnostica dei reperti ottenuti nei nefropatici in una categoria di p. che possono evolvere verso alterazioni renali e presentare affinità di sintomatologia con le affezioni renali primitive; dall'altro di riprendere con queste indagini il discusso problema delle alterazioni del ricambio urico nelle ipertensioni arteriose, finora studiato quasi soltanto con la determinazione dell'uricemia e con risultati non sempre concordi nè probativi.

È infatti noto, a questo proposito, come da più parti sia stata segnalata la non frequente evenienza, anche in casi di ipertonia sicuramente primitiva e pura, di un tasso uricemico più o meno aumentato (Tannhauser e Weiss, Hitzenberger e Richter-Quittner, ecc.) che alcuni ritengono essere la regola nei casi di ipertensione così detta « essenziale » (Kylin, Weil e Guillaumin, Fisberg, ecc.) mentre altri la riscontrano solo in una parte dei casi (nel 43 %, Antognetti), e comprendendo fra questi anche forme non del tutto esenti da lesioni renali. La genesi di questa iperuricemia è stata molto discussa: il concetto, avanzato da alcuni, che essa possa essere in rapporto con alterazioni renali di cui rappresenterebbe il primo o uno dei primi fenomeni biochimici, è però da respingere per la stessa evidenza dei fatti clinici, mentre l'altra ipotesi (Fishberg) di una turba metabolica delle purine non ha ancora raggiunto delle prove cliniche e sperimentali, per quanto ci consta, sufficenti.

Per finire questi cenni introduttivi, avvertiamo che i metodi clinici da noi seguiti furono, per l'uricemia quello colorimetrico di Benedict e per l'uricuria quello di Hopkins-Folin-Schaeffer.

Ricerche sul potere di concentrazione renale per l'acido urico.

Le nostre indagini in questo senso sono state eseguite su un totale di 46 soggetti, di cui 7 normali, 14 casi di forme ipertensive primitive, 25 casi di nefropatie acute o croniche con insufficenza o con tendenza all'insufficenza renale (glomerulonefriti diffuse acute, reni grinzi secondari, nefrosclerosi).

In tutti questi soggetti fu studiato il comportamento dell'uricuria durante una prova di concentrazione, eseguita secondo le norme ormai da tempo in uso nella nostra Clinica. Il soggetto, digiuno dalla sera precedente, vuotava la vescica alle ore 9 e una seconda volta alle ore 11; quindi consumava un primo pasto asciutto (eguale per tutti i casi) e un secondo, pure eguale per tutti i casi, alle 15, e raccoglieva le urine emesse alle 13, 15, 17, 19, talvolta anche alle 21, 23 e dalle 23 alle 9 del giorno seguente, restando sempre senza bere. Delle varie frazioni urinarie veniva determinata la quantità, la densità e l'uricuria in gr. ‰. In qualche caso, in cui le speciali condizioni dei p.

impedivano l'assunzione del pasto asciutto o una lunga durata dell'esperimento, abbiamo soppresso il pasto abituale del p. insieme con la somministrazione di liquidi, ed abbiamo limitato la durata della prova fino alle ore 19 (al minimo) o alle 21. In precedenza i soggetti normali ed ipertesi erano stati sottoposti ad una dieta mista povera ma non priva di purine; quelli nefritici ad una dieta apurinica, ma non sempre in modo rigoroso.

Del resto i risultati delle singole esperienze non apparvero mai sensibilmente influenzati da tali variazioni dell'alimentazione precedente, come dalle modificazioni del pasto somministrato.

Accanto a questa prova di concentrazione che chiameremo « in bianco », abbiamo eseguito nel più gran numero (36) dei nostri p., e cioè in tutti i casi normali, in 9 di quelli di ipertensione e in 20 di quelli nefropatici, una seconda prova di concentrazione associata a somministrazione di tonephin, secondo la tecnica che uno di noi ha già indicato in precedenti ricerche, cioè praticando due iniezioni di 1 fiala di tonephin dopo ognuno dei due pasti principali e proseguendo poi come nell'indagine precedente. Questa seconda prova venne eseguita sempre a brevissima distanza dalla precedente, di solito dopo 2 o 3 giorni, in maniera da ridurre al minimo le variazioni spontanee dei vari dati urinari, sopratutto della quantità della diuresi e dell'uricuria o quelle dovute al mutare delle condizioni cliniche e funzionali dell'affezione in atto. I casi clinicamente più interessanti, cioè sopratutto quelli acuti, vennero poi seguiti ripetutamente nel corso della malattia e nelle fasi principali di questa, in modo da osservare accuratamente il comportamento della concentrazione urica nei riguardi dell'evoluzione del processo morboso, delle sue varie oscillazioni, nel suo esito, ecc. nonchè in confronto alle altre prove della funzionalità renale. Nel complesso le nostre esperienze ammontano a un centinaio, di cui 60 per la concentrazione in bianco e 40 per la concentrazione + tonephin.

L'applicazione clinica di quest'ultima indagine ci è parsa pienamente giustificata dalle nozioni, specialmente messe in luce in questi ultimi anni da una serie di ricercatori, sui rapporti fra ormone ipofisario posteriore e funzionalità renali, con i risultati che sono stati accennati di sopra e già parzialmente ricordati in un recente lavoro di uno di noi, e che saranno esposti più ampiamente, anche sulla base alla nostra esperienza clinica in argomento, in altra pubblicazione. La capacità dimostrata dall'ormone ipofisario posteriore di aumentare il potere di concentrazione renale per le sostanze solide globalmente considerate e quindi la densità urinaria in casi di nefropatie così acute come croniche, non risponde forse sempre a un sicuro criterio clinico e prognostico, ma comunque permette di apprezzare talora nel quadro dell'insufficenza renale l'intromissione di fattori non dovuti alle condizioni stesse del rene malato, e sopratutto importa costantemente delle modificazioni dei vari dati urinari la cui valutazione, come vedremo, è interessante anche nei riguardi dell'eliminazione e del potere di concentrazione renale per la scoria uratica e dei suoi rapporti da una parte col comportamento della diuresi, dall'altra con quello delle altre sostanze solide. Già su questo punto avevano richiamato l'attenzione le già citate ricerche di Seelig e Voigt: noi abbiamo cercato di estendere ancora tale indagine, applicandola nel modo più completo possibile allo studio delle varie alterazioni della funzionalità renale in un gran numero di casi di nefropatie acute e croniche in modo da confermarne e da precisarne l'interesse clinico, diagnostico e prognostico, che essa avrebbe secondo i precedenti ricercatori.

a) *Normali.* — In tutti i soggetti normali studiati, il potere di concentrazione per l'ac. urico si è dimostrato pronto ed assai elevato. Appena iniziata la prova della sete o quanto meno nelle primissime frazioni biorarie, la concentrazione urica ‰ comincia a salire rapidamente rispetto all'uricuria della frazione precedente, sia questa più o meno elevata; e alla 3ª o 4ª frazione bioraria, talora anche già alla seconda e talvolta anche più tardi, raggiunge il suo valore massimo. Successivamente l'uricuria si mantiene su valori sempre elevati, più o meno oscillanti, ma in complesso tende alquanto a diminuire; le ultime frazioni biorarie presentano peraltro di regola un'uricuria ‰ superiore a quella di partenza, mentre nella fase ascendente, cioè prima che venga raggiunto l'aumento massimo, possono oscillare verso i valori di partenza e talora discendere al livello o anche al disotto di questi. Esaminiamo separatamente i diversi fatti ora accennati valendoci di alcuni esempi riportati qui sotto, non essendoci possibile esporre per esteso tutti i risultati ottenuti: del resto le differenze ottenute da caso a caso e che sembrano rispondere a semplici variazioni individuali, non modificano nelle note essenziali la descrizione che stiamo per fare.

Caso 2°. — C. Anna.

Ore	Diuresi cc.	Densità	A. U. ‰	A. U. totale
9-11	140	1008	0,192	0,026
11-13	50	1025	0,859	0,042
13-15	35	1028	1,064	0,037
15-17	25	—	0,374	0,009
17-19	32	1033	0,412	0,013
19-21	28	—	0,432	0,012
21-23	50	1037	0,456	0,022
23-9	20	1032	0,396	0,007
	tot. 380		media 0,570	media 0,020

Caso 4°. — M. Anna.

Ore	Diuresi cc.	Densità	A. U. ‰	A. U. totale
9-11	168	1016	0,059	0,010
11-13	50	1025	0,348	0,019
13-15	60	1027	0,836	0,050
15-17	30	1036	0,540	0,016
17-19	35	1041	0,525	0,018
19-21	85	1035	0,960	0,081
21-23	140	1028	0,686	0,096
	tot. 400		media 0,649	media 0,046

Caso 7°. — B. Maria.

Ore	Diuresi cc.	Densità	A. U. ‰	A. U. totale
9-11	130	1023	0,517	0,067
11-13	38	1021	0,546	0,020
13-15	42	1021	0,706	0,029
15-17	50	1023	0,517	0,025
17-19	30	1027	0,480	0,014
19-21	22	—	1,215	0,026
21-23	25	1030	0,674	0,023
23-9	125	1030	0,744	0,093
	tot. 332		media 0,697	media 0,032

CASO 6°. — D. Celeste.

Ore	Diuresi cc.	Densità	A. U. ‰	A. U. totale
9-11	155	1026	0,180	0,028
11-13	40	1038	0,438	0,017
13-15	45	1034	0,817	0,036
15-17	45	1040	0,817	0,036
17-19	28	1044	0,815	0,014
19-21	35	1046	0,146	0,005
	tot. 193		media 0,606	media 0,021

Un'attenta analisi delle diverse esperienze praticate nei soggetti normali ci ha convinto che gli elementi di maggior interesse, più costanti ed evidenti nei riguardi dell'uricuria sono i seguenti: 1) l'entità della massima concentrazione urica raggiunta; 2) la media dei valori dell'uricuria delle singole frazioni urinarie; 3) i rapporti con la diuresi e con la densità (che sta per l'eliminazione globale delle sostanze solide; 4) la media dell'uricuria totale eliminata nelle singole frazioni biorarie.

Il *più alto valore dell'uricuria* ‰ raggiunto durante la prova è stato sempre straordinariamente elevato: da un minimo di gr. 0,600 ‰ esso è giunto a un massimo di gr. 1,215 %, con una media di 0,970 ‰. Tale cifra massima, confrontata con quella di partenza, la supera in media del quadruplo, con un aumento minimo del doppio quando quella sia molto elevata e uno massimo di 5 fino (in 1 caso) a 13 volte superiore: le differenze numeriche, espresse in gr. ‰ hanno oscillato da 0,308 a 0,900 con una media di 0,628 in più dei valori di partenza. Tale aumento cospicuo viene raggiunto indifferentemente dai vari casi già alla seconda ma più spesso fra la 3ª e la 5ª frazione bioraria, più di rado solo alla 6ª (ore 21-23). Prima e dopo quest'aumento massimo le cifre dell'uricuria sono sempre cospicue e più o meno elevate di per sè e rispetto ai valori di partenza, oscillando su una *media delle singole frazioni* che da un minimo di gr. 0,430 ‰ va fino a un massimo di gr. 0,856 ‰, e che è piuttosto vicina alla seconda che non alla prima cifra, mentre supera quella di partenza di un minimo di 0,150-0,200 gr. ‰ a un massimo otto o anche dieci volte superiore. Espresse in valori assoluti, queste medie della concentrazione dell'ac. urico corrispondono a un'*eliminazione urica* che, stabilendo le medie fra le varie frazioni urinarie ottenute durante ogni singolo esperimento, oscilla fra cifre piuttosto vicine nei vari casi esaminati, cioè fra un minimo di gr. 0,020 e un massimo di gr. 0,046 per ogni frazione bioraria.

È poi di notevole interesse sottolineare il fatto, che il comportamento di tutti questi dati non si presenta per lo più in nessun costante *rapporto con la quantità della diuresi e con le densità delle varie frazioni biorarie*, essendo anzi piuttosto largamente indipendente da esse. Gli esempi che abbiamo riportato di sopra permettono di illustrare pienamente questa constatazione, che risulta del resto evidente da ogni esperimento praticato sull'individuo normale. Già l'aumento massimo dell'uricuria si verifica in frazioni urinarie sia a diuresi molto ridotta che a diuresi ancora relativamente alta, e mentre non corrisponde quasi mai alla più scarsa frazione urinaria, s'incontra talora invece nella più abbondante emessa durante la prova o quanto meno nelle più alte, come per es. è avvenuto nei casi 4°, 6° e 1°. Anche la media delle uricurie ‰ e totali non corrisponde alla diuresi media delle singole frazioni e a quella totale di ogni prova: bastano i seguenti esempi a

darcene la dimostrazione, da cui risulta come ad eliminazioni urinarie sensibilmente diverse fra loro facciano riscontro delle medie di uricuria ‰ assai vicine e viceversa, e come le cifre medie dell'uricuria totale possano essere indifferentemente alte o basse con quantità della diuresi poco diverse fra loro:

Casi	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
Uricuria ‰ media	0,430	0,570	0,856	0,649	0,831	0,606	0,697
Uricuria totale media . . .	0,038	0,020	0,028	0,046	0,028	0,021	0,032
Diuresi totale cc.	600	240	176	400	157	193	332
Diuresi media cc.	85	34	29	66	39	38	47

E lo stesso può dirsi nei riguardi delle densità urinarie e quindi dell'eliminazione globale delle sostanze solide. In nessuno dei nostri casi il più alto valore dell'uricuria ‰ ha corrisposto alla massima densità urinaria, ma anzi talora a densità piuttosto basse, mentre anche gli altri valori precedenti a quello massimo si hanno in frazioni urinarie con densità per nulla parallele, e talora mostrano un comportamento in certo modo opposto ad esse. Ciò risulta evidente sia dagli esempi riportati di sopra sia dagli altri, che per brevità non riportiamo. Anche la media dell'eliminazione della scoria e le sue singole frazioni, si dimostrano indipendenti dalle densità raggiunte, come pure può vedersi dagli esempi ricordati di sopra.

b) *Ipertensioni primitive.* — I risultati ottenuti nei vari casi studiati sono riassunti nella tabella 1ª, dove vengono altresì riferiti i dati relativi alle densità urinarie e al comportamento della diuresi.

Appare evidente da essi come, a parità delle altre condizioni, il potere di concentrazione per l'ac. urico nelle ipertensioni primitive esaminato nei vari aspetti già ricordati di sopra, segue per lo più un andamento del tutto normale o assai vicino a quello normale. In 12 dei 14 casi il valore massimo dell'uricuria ‰ raggiunto durante la prova oscillava fra 0,576 e 1,800 in perfetto accordo con quanto abbiamo visto verificarsi nei soggetti normali, come normale è risultata la media (gr. 0,840) di tali valori massimi e quella delle varie cifre raggiunte nelle singole frazioni urinarie. Solo in due casi (n. 5 e 14) i valori sono nettamente inferiori a quelli normali (gr. 0,390 e 0,388 di uricuria massima ‰; gr. 0,313 e 0,342 di uricuria media ‰) nonostante gli alti valori delle densità urinarie raggiunte. Anche l'uricuria totale, espressa sia nelle cifre assolute di eliminazione raggiunte durante la prova sia nella media delle singole frazioni biorarie, ha oscillato per lo più in limiti assai vicini o senz'altro identici a quelli riscontrati nei normali, salvo pochi casi in cui essa è stata alquanto bassa (5-12) o per lo meno ai limiti inferiori delle cifre che abbiamo riscontrato di regola nei normali (1, 2, 7, 13, 14). In tutti questi p. la prova di concentrazione, per quanto riguarda le densità urinarie, ha dato esito normale e talvolta anche super-normale, presentandosi cioè qui il fenomeno dell'iperstenuria renale che secondo noi, come vedremo meglio in altra pubblicazione, si ripete non infrequentemente nelle ipertensioni primitive ancora pure da lesioni renali; spesso negativo il reperto urinario o limitato, come nei casi 1, 2, 8, 11, 14 alla presenza non costante di una lieve albuminuria e di pochi elementi formati nel sedimento.

Come già nei normali, anche in questo gruppo delle ipertensioni primitive la concentrazione dell'ac. urico appare largamente indipendente sia dal comportamento della diuresi che da quello delle densità (e quindi dell'eliminazione delle altre sostanze solide), non solo per quanto riguarda l'aumento

massimo ma anche i valori delle singole frazioni urinarie. Per quanto sia vero — e ciò appare evidente dalla tabella — che cifre massime molto cospicue dell'uricuria, cioè superiori a 1 gr. ‰, si siano ottenute solo in corrispondenza di densità massime straordinariamente elevate (iperstenuria), resta pur sempre il fatto che a densità poco inferiori o molto vicine hanno corrisposto, in altri casi, cifre di uricuria assai meno elevate, fino alla metà o alla quarta parte, o anche decisamente basse: si veda per es. quanto è accaduto nei casi 5 e 6 in cui si ha un'uricuria massima di solo 0,390 ‰ e di 0,840 % con den-

TABELLA I.

Casi	Diuresi cc.		Densità		Uricuria ‰		Uricuria totale	
	totale	media	massima	media	massima	media	assoluta	media
1. M. Emma . . .	310	44	1032	1030	0,576	0,452	0,138	0,020
2. B. Vittoria . .	248	41	1028	1024	0,604	0,520	0,312	0,021
3. Z. Giovanni . .	25	6	1042	—	1,800	1,200	0,290	0,072
4. B. Antonietta .	411	68	1035	1029	0,930	0,534	0,184	0,036
5. B. Giuseppe .	452	64	1033	1030	0,390	0,313	0,124	0,017
6. A. Iolanda . .	511	73	1034	1032	0,840	0,512	0,183	0,026
7. B. Mario . . .	105	26	1037	1037	1,116	0,904	0,098	0,024
8. A. Giovanni .	191	47	1030	1029	0,930	0,724	0,133	0,033
9. T. Virginia . .	247	61	1031	1028	0,824	0,650	0,156	0,039
10. C. Allegra . .	517	73	1035	1025	0,900	0,546	0,188	0,026
11. S. Filomena .	341	48	1037	1031	1,004	0,590	0,186	0,026
12. G. Margherita.	103	23	1028	1028	0,666	0,518	0,050	0,012
13. C. Margherita.	397	56	1030	1026	0,675	0,537	0,146	0,020
14. G. Alfredo . .	285	71	1031	1028	0,388	0,342	0,097	0,024

sità di 1033-1034, e nel caso 8 in cui invece a un'uricuria di 0,930 ‰ corrisponde una densità di 1030. Anche prendendo in considerazione, come noi abbiamo fatto, oltre la massima densità raggiunta la media delle varie densità delle singole frazioni biorarie, si ottengono nei diversi casi delle differenze che in nessun modo corrispondono nè all'uricuria ‰ massima nè a quella media, nè infine alle cifre dell'uricuria totale. E lo stesso può dirsi nei riguardi della diuresi, a proposito della quale accanto alla constatazione che i due valori più cospicui dell'uricuria ‰ (casi 3 e 7) si hanno con diuresi molto scarsa, acquista non minor valore l'osservazione di uricurie ancora altissime con diuresi assai più abbondante (casi 4, 6, 9, 10) oppure di uricurie nettamente inferiori a queste ora accennate pur con diuresi fortemente ridotta (es. il caso 12).

c) *Nefriti acute.* — Per maggior chiarezza dell'esposizione e per l'ordine delle considerazioni che dovremo fare più avanti, passando ora all'esame del più numeroso ed importante gruppo dei nefropatici lo suddivideremo in due gruppi, nei quali assai diverso è il comportamento dei fenomeni che stiamo studiando: quello delle nefropatie acute, che comprende 13 casi di cui 12 glomerulonefriti diffuse e 1 nefrite da avvelenamento, e quello delle nefropatie croniche che comprende i rimanenti 12 casi, di cui 7 sono glomerulo-

TABELLA II.

Casi	U mgr. %	Diuresi cc.		Densità		Uricuria ‰		Uricuria totale	
		totale	media	massima	media	massima	media	assoluta	media
1. A. Mario . . .	3	700	100	1021	1021	0,390	0,250	0,166	0,023
2. M. Renata . .	3,4	580	82	1028	1024	0,642	0,446	0,266	0,038
3. F. Dina	4,2	135	19	1025	1024	1,110	0,812	0,110	0,016
4. M. Giovanni .	4,8	1445	206	1014	1013	0,236	0,151	0,274	9,039
5. D. Rosa	3,7	385	64	1020	1017	0,311	0,247	0,095	0,016
6. S. Clotilde . .	3,5	369	61	1042	1037	1,410	1,047	0,397	0,056
7. B. Giuseppe .	3	872	145	1029	1021	0,435	0,224	0,140	0,023
8. T. Maria . . .	3	474	79	1020	1017	0,742	0,616	0,294	0,049
9. D. Mario . . .	3,1	180	45	1032	1031	0,974	0,652	0,122	0,030
10. V. Giovanni .	3,2	419	69	1027	1021	0,652	0,441	0,181	0,030
11. B. Alfredo . .	3,3	374	62	1041	1038	0,491	0,407	0,120	0,020
12. V. Maria . . .	4	910	152	1025	1018	0,292	0,159	0,281	0,040
13. F. Teresa . . .	3,5	215	53	1023	1026	1,146	0,856	0,171	0,043

TABELLA III.

Casi		Concentrazione globale		Concentrazione urica		Osservazioni
		Diuresi	Densità	Massima	Media	
1) A. Mario	24-11	700	1021	0,390	0,250	Periodo di stato
Id.	12-1	659	1041	0,427	0,361	Notevole miglioramento
Id.	7-2	275	1035	0,884	0,283	Guarigione clinica
2) M. Renata . . .	20-11	584	1028	0,642	0,446	Fase di miglioramento
Id.	24-3	373	1030	0,731	0,571	Guarigione clinica
3) F. Dina	27-11	135	1025	1,110	0,812	Periodo di stato: bronco-polmonite
Id.	22-12	306	1023	0,584	0,334	Guarito il processo polmonare
Id.	13-3	261	1025	0,382	0,289	Stato invariato
Id.	16-4	269	1032	0,873	0,471	Guarigione clinica
4) D. Rosa	26-1	385	1020	0,311	0,247	Periodo di stato
Id.	15-2	666	1028	0,442	0,314	Forte miglioramento
5) B. Giuseppe . .	15-2	872	1029	0,435	0,224	Periodo di stato
Id.	6-3	372	1028	0,982	0,611	Miglioramento
Id.	7-6	192	1029	8,967	0,679	Guarigione clinica
6) V. Giovanni . .	13-3	419	1027	0,652	0,441	Periodo di miglioramento
Id.	10-4	415	1928	0,592	0,420	Persiste miglioramento
7) V. Maria . . .	28-3	910	1025	0,292	0,159	Periodo di stato
Id.	6-4	329	1028	0,682	0,525	Forte miglioramento

nefriti diffuse in stato avanzato (rene grinzo secondario) e 5 sono nefrosclerosi quasi tutte in stadio abbastanza progredito d'insufficenza renale.

I risultati ottenuti nei casi di *nefrite acuta*, di cui alcuni seguiti ripetutamente nel corso della malattia, sono riassunti nelle seguenti tabelle II e III; nella prima solo quelli relativi al periodo più acuto dei vari casi o ai casi non potuti seguire, nella seconda quelli riguardanti il comportamento della concentrazione urica durante l'evoluzione di alcuni casi ripetutamente seguiti e in confronto con le altre indagini funzionali.

Cominciando a esaminare, nel loro complesso, i singoli casi, appaiono subito evidenti numerosi fatti degni di interesse. I quali, a prescindere per il momento da alcuni di minor valore, possono essenzialmente riassumersi nella duplice affermazione, che mentre nel nefritico acuto con deficienza più o meno spiccata della prova di concentrazione sia la concentrazione urica massima che quella media si dimostrano, salvo eccezioni, alterate in modo parallelo e abbastanza fedelmente rispondente alle modificazioni delle densità urinarie, nel nefritico acuto senza alterazioni della concentrazione l'uricuria ‰ massima e media sono per lo più normali e corrispondenti, ma talora anche mediocremente o nettamente più basse che nei soggetti normali.

Il primo fatto si constata assai bene nei casi 1, 4, 5, 12 tutti con deficit della concentrazione, nei quali a una media delle densità urinarie che progressivamente va da un minimo di 1013 e 1017 a un massimo di 1018 e 1021, corrisponde un'uricuria massima rispettivamente di 0,236, 0,311, 0,390, ed un'uricuria media ‰ di 0,151, 0,247, 0,159, 0,250, abbastanza largamente indipendente dal comportamento della diuresi, mentre in rapporto con la forte quantità e con le forti variazioni di questa l'uricuria totale oscilla in vario modo e per lo più non corrispondente nè ai valori della concentrazione totale nè a quella parziale dell'ac. urico. Accanto a tali casi troviamo in questo gruppo di nefriti acute con insufficenza due osservazioni (3 e 8) che contrastano fortemente con l'affermazione ora enunciata, peraltro in maniera solo apparente. Il peculiare comportamento dell'uricemia ‰ nel primo di questi casi, in pieno disaccordo con l'esistenza di un'insufficenza renale di non lieve entità — esisteva infatti in questa p. anche un certo grado di iperazotemia, poi regredito — trova infatti una facile giustificazione nella coesistenza di un processo infettivo acuto (broncopneumonico) altamente febbrile, giustificazione di cui la controprova si ha nell'osservazione del successivo decorso, durante il quale e appena cessata tale complicazione morbosa, il potere di concentrazione per l'ac. urico andò abbassandosi, meglio però rispondendo al reale stato della funzionalità renale. Quanto al secondo caso (8) è da osservare che la notevole entità dell'ipostenuria constatata non solo contrasta con l'ottima concentrazione urica, ma anche con tutte le altre indagini funzionali, che qui per brevità non riportiamo, e con lo stesso quadro morboso molto lieve e già quasi completamente regredito nell'epoca in cui furono praticate le nostre ricerche. Tale ipostenuria inoltre scompariva, dando luogo a una concentrazione globale perfettamente normale, sotto l'azione di farmaci ad azione ben nota sulla diuresi (adrenalina, estratto ipofisario post.) secondo quanto verrà esposto più diffusamente in una nostra prossima pubblicazione, rivelando in tal modo la sua genesi non tutta in rapporto all'affezione renale ma almeno in gran parte sostenuta da fattori extrarenali (circolatori, ecc.) a base verosimilmente disendocrina, come denunciava l'evidente quadro di ipotiroidismo presentato dalla p. Essa

pertanto va ascritta a quelle forme di insufficenza renale da alterazioni endocrine in nefritici, che di recente sono state brillantemente descritte da Serio, e perciò non contrasta col persistere di un'alta concentrazione urica, la quale anzi vi acquista un particolare ed importante rilievo clinico e fisiopatologico.

Nel gruppo dei nefritici senza alterazioni nel comportamento delle densità urinarie, cioè nelle osservazioni 2, 6, 7, 9, 10, 11, e 13 altri rilievi sono degni di interesse. E innanzi tutto questo: che mentre i casi con guarigione ormai assicurata del processo morboso (2, 6, 9, 13) presentano costantemente un'alta od altissima concentrazione urica sia con densità urinarie perfettamente normali che con densità poco superiori al limite inferiore della norma, quelli invece che presentavano, nel periodo delle ricerche, ancora qualche strascico della nefrite, hanno talora dimostrato una concentrazione urica più o meno nettamente, per quanto lievemente abbassata, e tanto più quanto maggiormente tenace risultava in essi il persistere del processo glomerulonefritico (7, 10 e 11). Per es. il caso 7° che nonostante una concentrazione globale massima di 1029 ha un potere di concentrazione per l'ac. urico chiaramente diminuito sia per quanto riguarda il più alto valore dell'uricuria ‰ che la media delle uricurie nelle singole frazioni urinarie, presentava nel periodo delle ricerche ancora postumi evidenti del processo morboso, più tardi quasi completamente regrediti in parallelismo col nettissimo miglioramento della concentrazione urica (v. tabella III). Più evidente ancora appare tale comportamento nel caso II, in cui ad un'altissima concentrazione globale fa riscontro un'uricuria ‰ di soli gr. 0,491, sempre però durante una fase di persistenza, malgrado l'ottima funzionalità renale, di segni del processo glomerulonefritico. Viceversa il caso 10° malgrado una concentrazione globale ai limiti inferiori della norma presenta un'uricuria ‰ perfettamente normale, in accordo col rapido e sicuro evolvere della forma morbosa verso la completa guarigione clinica.

Ma l'esatta corrispondenza fra il comportamento della concentrazione urica da una parte, e la fase e l'evoluzione del processo nefritico dall'altra risulta sopratutto dall'analisi dei casi ripetutamente seguiti (v. tabella III), ognuno dei quali, si può dire, presenta caratteri interessanti a questo riguardo. Così è del caso 1° nel quale, a un fortissimo miglioramento del potere di concentrazione globale fra il primo e il secondo esame non fa riscontro un aumento altrettanto evidente dell'uricuria ‰, che anzi permane bassa ad indicare, come già abbiamo ricordato di sopra, il persistere per quanto attenuato il processo nefritico, e che soltanto un mese più tardi raggiunge valori normali. Mentre è da notare nel caso 2° il parallelismo progressivo fra concentrazione globale ed urica, questo viene meno nel caso 3° per la complicazione polmonare concomitante, cessata la quale il comportamento dell'uricuria torna a rispondere effettivamente al reale stato della funzione renale e sopratutto al lento miglioramento del processo nefritico. E lo stesso avviene nei casi 4° e 5°; nel primo al rapido ascendere della concentrazione globale fa riscontro solo un modesto aumento dell'uricuria ‰ in una fase di miglioramento, ma non di guarigione, venuta assai più tardi; nel secondo, forma protratta della malattia, a densità pressochè eguali fa riscontro invece dapprima un rapido aumento dell'uricuria nel passaggio fra il periodo di stato alla fase di miglioramento, aumento che poi si mantiene a distanza di mesi a convalidare la felice evoluzione del processo morboso.

Nel caso 6° in periodo di miglioramento, i dati delle densità e dell'uricuria si corrispondono, mentre nel caso 7° ancora una volta quest'ultima si dimostra più pronta e sicura, aumentando assai rapidamente col regredire del processo nefritico mentre le densità aumentano soltanto di poco.

Procedendo nella descrizione, veniamo a considerare infine i casi di *nefropatie croniche* che abbiamo raccolto insieme nella tabella IV, non essendo risultate, come ora vedremo, differenze sensibili fra le glomerulonefriti croniche e le nefrosclerosi nei riguardi della questione che ci interessa, ma soltanto rispetto all'esistenza ed alla gravità del quadro d'insufficienza renale.

Ad eccezione di un caso (5°) di nefrite cronica, del resto non avanzata e con insufficenza renale solo relativa, la constatazione di un difetto più o meno evidente della concentrazione urica, considerata nei valori massimi come in quelli medi, è stata dunque costante nei casi da noi studiati. Il relativamente scarso numero di questi non toglie valore a tale affermazione, quando si consideri da una parte la piena corrispondenza, come dicevamo, della concentrazione urica con la gravità e sopratutto con l'evoluzione dell'insufficenza renale, e dall'altra la precocità con cui quella viene ad essere alterata anche in forme poco progredite, relative o lievi, di difetto globale della funzione renale. I casi 1, 6, 10 dimostrano infatti come, a parte l'eccezione ora ricordata, o la conservazione di un potere di concentrazione ancora relativamente buono o quanto meno la scarsità dei segni ematochimici di insufficenza o la loro assenza possano corrispondere a modificazioni assai spiccate dell'uricuria ‰, che sono poi presenti senza eccezioni nei casi di più evidente o avanzata insufficenza, con la quale però, o meglio con i dati funzionali ed ematochimici che la esprimono, esse non concordano in modo nè costante nè assoluto.

TABELLA IV.

Casi	Dati ematochimici			Concen. globale		Concentrazione urica	
	Rest-N	Xantopr.	U %	Diuresi	Densità	Massima	Media
1) G. Matilde: Nefrosclerosi . . .	42	30	4,1	660	1024	0,420	0,158
2) P. Giovanni: Nefrite cronica .	70	40	6,0	585	1016	0,266	0,210
3) R. Maria: Nefrite cronica . . .	61	30	5,4	413	1014	0,220	0,157
4) T. Clotilde: Nefrite cronica . .	57	30	4,8	649	1016	0,175	0,120
5) P. Tommaso: Nefrite cronica .	28	25	3,6	460	1024	0,570	0,402
6) A. Maurizio: Nefrosclerosi . . .	32	25	3,6	495	1022	0,180	0,093
7) Z. Olimpia: Nefrite cronica . .	105	90	5,6	1505	1011	0,191	0,153
Id.: In fase più avanzata . . .	—	—	—	1100	1014	0,096	0,081
8) N. Bartolomeo: Nefrite cronica	50	35	4,6	383	1015	0,303	0,216
9) P. Umberto: Nefrosclerosi . .	92	60	6,2	449	1013	0,116	0,060
10) B. Camillo: Nefrosclerosi . . .	45	35	5,0	420	1017	0,262	0,115
11) S. Giorgio: Nefrosclerosi . . .	92	80	5,0	280	1014	0,217	0,159
12) G. Giovanni: Nefrite cronica .	78	50	5,3	400	1016	0,160	0,056

In linea generale, le forme croniche con insufficenza renale assoluta non grave e con iperazotemia fino ai 60-70 mgr. % hanno presentato valori oscillanti fra 0,200 e 0,300 gr. ‰ di uricuria massima, con cifre di uricuria media fra 0,150 e 0,200 ‰, alquanto superiori a quelli dei casi più avanzati e con iperazotemia più cospicua, come il 7°, 9°, 11°, 12°, in cui invece l'uricuria massima discende quasi sempre fra i 0,150 e i 0,200 e talora perfino al disotto di 0,100 ‰ come è avvenuto al 2° esame nel caso 7°, mentre nella media si abbassa in modo corrispondente. Ma non mancano numerose eccezioni e particolarità di comportamento sia nel primo che nel secondo gruppo di casi. Ad es. l'osservazione 4ª con isostenuria quasi completa ed Nl 57 presenta un'uricuria massima quasi eguale a quella del caso 6° con ipostenuria e senza iperazotemia e le uricurie in entrambi i casi appaiono inferiori a quelli del 7° in fase di uremia, del caso 11°, ecc.: così ancora esiste una netta differenza fra la concentrazione urica dei casi 1° e 10° pure con azotemia molto vicine, e quella di quest'ultima osservazione è solo di poco superiore per es. all'altra del caso 11° che presenta segni assai più gravi d'insufficenza renale.

Se però si prende in considerazione non soltanto la gravità del difetto funzionale, ma anche ed in special modo la sua durata si osserva che, salvo eccezioni, una migliore corrispondenza fra i dati ematochimici e delle altre indagini funzionali con quelli della concentrazione urica in realtà esiste. Presentano per lo più un'uricuria ‰ massima e media nettamente diminuite sopratutto quei casi i quali anche senza avere raggiunto un quadro grave di insufficenza renale, ne presentano i segni da lungo tempo, di regola da molti anni come accade sopratutto per le osservazioni 4, 7, 9, 12, mentre un'uricuria ancora relativamente elevata è più frequente in quelli che da minor tempo si trovano in stato di insufficenza o in cui questa abbia un episodio acuto, come per es. è accaduto per il caso 11°. In altri termini si trae l'impressione che, a prescindere dagli altri dati, una concentrazione urica fortemente diminuita, al disotto o intorno ai 0,200 ‰ sia piuttosto appannaggio delle forme più prolungate d'insufficenza renale: con le eccezioni però, che abbiamo accennato di sopra e che non ci sembrano di facile spiegazione (condizioni speciali della dieta? individuali del metabolismo urico?).

In confronto poi ai dati dell'uricemia, la prova della concentrazione urica offre indubbiamente una maggiore e migliore sensibilità nello svelare l'esistenza e l'entità del difetto funzionale del rene; e ciò sia nei nefropatici acuti che in quelli cronici (v. tabella II e IV). Nei primi infatti, quasi tutti del resto con tasso uricemico normale, il difetto della concentrazione urica solo di rado, e cioè nei casi 4° e 12°, corrisponde ad un'uricemia alquanto aumentata, mentre questa peraltro coesiste con un'altissima concentrazione urica nel caso 3° — forse per le ragioni già ricordate di sopra —, e nel maggior numero di casi è assente in contrasto con il difetto dell'uricuria ‰, sia della massima come della media, talora molto netto come nelle osservazioni 1, 5, 7 e 11. Anche nel decorso successivo dei singoli casi, indicato nella tabella III, alle variazioni già descritte dell'uricuria non fanno riscontro modificazioni parallele dell'uricemia, o queste non sono molto sensibili. Nel gruppo delle nefropatie croniche il comportamento del tasso uricemico essendo, grosso modo, parallelo a quello degli altri dati ematochimici e funzionali, vale per

esso quanto abbiamo ora riferito per quelli e per l'imperfetta corrispondenza che essi presentano coi dati della concentrazione urica; con l'aggiunta, che qui talora fra uricemia ed uricuria sembra esistere perfino un certo contrasto, a cifre uricemiche relativamente più basse corrispondendo uricurie inferiori a quelle che si riscontrano nei casi con le più cospicue iperuricemie, come le osservazioni 2, 4, 7, 10 e 11 sopratutto dimostrano.

Ma questi nostri risultati tendenti ad assegnare, dunque, un significato di sensibilità, e, dentro certi limiti, di sufficente precisione ai valori dell'uricuria ‰ massima e media ottenuti durante la prova della concentrazione, non avrebbero forse tutta la loro importanza se noi non li confrontassimo coi dati più semplici del potere di concentrazione renale per l'ac. urico, quali sono quelli dell'uricuria giornaliera. È ben noto che questa nel soggetto normale tenuto a dieta apurinica e sorvegliato per un certo tempo in modo da attenuare le differenze che si constatano in uno stesso caso da un giorno all'altro, oscilla in media su valori di 0,300 a 0,400 di uricuria totale, cui corrispondono, tenendo conto di una diuresi abituale di circa 1000 cc. giornalieri, concentrazioni uriche ‰ pressochè equivalenti. In alcuni dei nostri casi noi abbiamo ripetuto l'indagine, sempre attenendoci a una dieta fissa e apurinica e studiando l'eliminazione urica per un periodo di almeno 5-8 giorni: i risultati ottenuti sono esposti nella seguente tabella V, in confronto con quelli dell'uricemia, della diuresi e della concentrazione urica ‰, massima e media.

TABELLA V.

Casi	Eliminazione urica giornaliera				Diuresi (media)	Ac. urico nel sangue mgr. %	Concen. urica	
	per mille		totale					
	massima	media	massima	media			massima	media
1) M. Ipertens. pr. .	0,480	0,347	0,436	0,298	920 cc.	3,4	0,576	0,452
2) A. Nefrite acuta .	0,405	0,241	0,426	0,320	1400 cc.	3,0	0,390	0,250
3) G. Nefrosclerosi .	0,386	0,316	0,550	0,401	1200 cc.	3,8	0,420	0,158
4) M. Nefrite acuta .	0,405	0,337	0,405	0,360	1100 cc.	3,4	0,642	0,446
5) F. Nefrite acuta .	0,345	0,189	0,456	0,230	1300 cc.	4,2	1,110	0,812
6) R. Nefrite cronica	0,420	0,200	0,367	0,180	990 cc.	5,4	0,220	0,157
7) T. Nefrite cronica	0,096	0,075	0,096	0,065	1200 cc.	4,8	0,175	0,120
8) D. Nefrite acuta .	0,480	0,280	0,393	0,261	1050 cc.	3,7	0,311	0,247
9) A. Nefrosclerosi .	0,247	0,230	0,240	0,180	800 cc.	3,6	0,180	0,093
10) B. Ipertens. pr. .	0,453	0,235	0,453	0,235	1000 cc	3,2	0,390	0,313
11) B. Nefrite acuta .	0,348	0,242	0,795	0,480	2000 cc.	3,0	0,435	0,224

Appare chiaramente da essi come fra eliminazione urica giornaliera e concentrazione urica non esistano affatto rapporti nè costanti nè precisi nei riguardi delle indicazioni sulla funzione renale, che qui principalmente ci interessano. Considerando innanzi tutto i casi con eliminazione urica giornaliera oscillante — se espressa nelle cifre medie — in limiti normali come

sono quelli 1, 2, 3, 4 e 11, si nota che fra di essi ben quattro (2°, 3°, 4° e 11°) presentano una diminuzione più o meno notevole del potere di concentrazione dell'ac. urico che poi in tre (2°, 3° e 4°) si associa con un difetto anche notevole della concentrazione globale senza peraltro aumento dell'uricemia. Il contrasto aumenta se oltre l'eliminazione totale urica media si esamina quella massima, che in tutti questi casi raggiunge cifre cospicue e talora perfino nettamente superiori a quelle normali, come per es. è avvenuto nel caso 11, tanto da far parlare — tenendo conto del periodo preliminare, talvolta abbastanza lungo, di dieta apurinica — di un non costante ma netto ed evidente aumento dell'uricuria. Anche l'uricuria giornaliera ‰ segue questo comportamento, quella massima risultando sempre entro i limiti fisiologici e talora anche un po' elevata rispetto alla norma, quella media essendo piuttosto superiore che inferiore alle cifre che abitualmente si riscontrano nel maggior numero di soggetti normali. Considerando poi il secondo gruppo di p., quelli cioè con uricuria giornaliera media inferiore ai gr. 0,300 pro die, troviamo subito l'osservazione 5ª in cui a un certo grado di ipouricuria corrisponde invece un'altissima concentrazione urica, per quanto in parte giustificata dalle particolari condizioni, già ricordate, presenti in questo caso; e successivamente due casi (6° e 7°) con forte diminuzione dell'uricuria totale mentre la concentrazione urica ‰ pure essendo diminuita non è ancora molto scadente, come i dati dell'eliminazione urica giornaliera lascierebbero sospettare sopratutto nel caso 7°. Infine i casi 8° e 10° presentano un'uricuria totale media solo leggermente diminuita con valori dell'eliminazione giornaliera espressi in ‰ elevati o superiori alla norma, mentre invece la concentrazione urica si dimostra già leggermente, ma nettamente diminuita. Tutto sommato, o i due valori decorrono paralleli nel senso della normalità o di una lieve diminuzione, oppure assai spesso diversificano contrastando fra loro, tanto che o alla normalità o all'aumento dell'uricuria giornaliera corrisponde invece una diminuzione dell'uricuria massima e media ottenute durante la prova di concentrazione, oppure questa resta elevata, sia pure in circostanze un po' speciali, quando quella sia abbassata in modo più o meno evidente.

Due considerazioni traggono origine da questi fatti, entrambe di notevole interesse. La prima si è, che anche nei confronti dell'eliminazione urica giornaliera, la prova della concentrazione urica presenta un'assai migliore ed evidente corrispondenza coi dati della funzione renale, dato che l'uricuria giornaliera risulta in definitiva diminuita e neppure sempre in modo evidente soltanto in casi dichiarati d'insufficenza renale e in questi neanche con sicuro parallelismo con l'entità, la durata e l'evoluzione del difetto funzionale, come dimostra ad es. il confronto fra i casi 6° e 7°, fra questi e il caso 9°, ecc. Inoltre le irregolari oscillazioni giornaliere dell'uricuria lasciano osservare di frequente delle eliminazioni assai cospicue, i cui massimi in molti casi perfino superano le cifre riscontrabili nel normale, che sono superiori in casi di nefropatie croniche con insufficenza renale avanzata anzichè in nefropatie acute avviate alla guarigione, e che in definitiva non permettono apprezzamenti sicuri nel senso che qui principalmente ci interessa. La seconda considerazione, che in certo modo scaturisce dalle precedenti, è che questi dati dell'uricuria giornaliera non possono neanche teoricamente valutarsi come esponenti della funzione renale, troppo facilmente essendo influenzati da una serie di fattori che

invece vengono meno, salvo le eccezioni più volte ricordate durante la prova della concentrazione urica. Fra tali fattori uno sopratutto ve n'è, che vari Autori giustamente prendono in considerazione in questo campo d'indagini, ed è rappresentato dalle condizioni del metabolismo urico nei tessuti e dall'influenza che su di esso esercita il particolare tipo di dieta a cui di necessità vengono sottoposti i p. Che questa, vale a dire la lunga astensione dai materiali purinici alimentari reintegratori del ricambio urico, produca una deviazione dal regolare svolgimento del metabolismo dell'ac. urico, nel senso di un maggiore consumo delle purine tissurali che compaiono, fino a un certo punto, nell'eliminazione urinaria, è meccanismo non solo a priori accettabile per una serie di argomenti sui quali ci è qui giuocoforza sorvolare ma che è anche necessario di ammettere per spiegare i fatti su cui ci siamo ora intrattenuti, sopratutto l'aumento tutt'altro che infrequente dell'uricuria giornaliera ‰ rispetto al normale. Questo dato, che d'altronde non rappresenta una novità nel campo del metabolismo urico nelle nefropatie — vedi le precedenti citazioni bibliografiche — sta comunque ad indicare quanto mutevole possa riuscire in pratica il significato clinico dell'uricuria giornaliera, se essa può essere influenzata da fattori che sono largamente indipendenti dallo stato della funzione renale, e a loro volta in rapporto con condizioni proprie dell'individuo, con la durata e l'entità della causa prima, vale a dire della dieta apurinica, ecc.

Il potere di concentrazione per l'acido urico sotto l'influenza dell'ormone ipofisario posteriore (Tonephin).

Questa seconda parte delle nostre ricerche, intesa agli scopi cui abbiamo accennato di sopra, comprende un largo numero di prove di concentrazione con aggiunta somministrazione di tonephin, eseguite nella più gran parte dei p. precedenti, e precisamente in tutti i casi normali, in 9 di quelli di ipertensione primitiva pura e in 20 di quelli di nefropatie acute o croniche. Della tecnica seguita, che venne pure sperimentata in precedenti ricerche di uno di noi si è già parlato di sopra.

I risultati ottenuti sia nei soggetti normali che negli ipertesi e nei nefritici sono stati del più grande interesse, sia di per sè che in confonto coi dati già descritti della prova della concentrazione urica « in bianco ».

Nelle esperienze praticate sui soggetti *normali*, di cui qui per brevità non riproduciamo una descrizione dettagliata, l'influenza esercitata dal tonephin sulla concentrazione ed eliminazione urica è stata netta e costante. Prendendo cioè in considerazione, in confronto coi dati dell'indagine precedente, le cifre della concentrazione urica massima, quelle della media, e l'eliminazione totale urica, si osserva in quasi tutti i casi, accanto ad oscillazioni in vario senso, ma per lo più assai lievi della quantità della diuresi e delle densità, un comportamento particolare caratterizzato da: 1) diminuzione dell'uricuria massima ‰; 2) diminuzione, meno evidente, dell'uricuria media ‰; 3) diminuzione, egualmente meno notevole, dell'uricuria totale eliminata durante la prova, espressa sia nelle sue cifre massime, che in quelle medie.

Di questi fatti il più costante e netto si è dimostrato il primo. La diminuzione delle cifre dell'uricuria massima è stata osservata in tutti i nostri casi salvo che in uno in cui peraltro è da prendere in considerazione la possibilità,

che l'aumento dell'uricuria osservata in seguito al tonephin sia dovuta al mutare delle condizioni del metabolismo in generale intervenute fra l'una indagine e l'altra. Mentre in questo caso l'uricuria massima ‰ è aumentata da gr. 0,817 a gr. 1,034 ‰, in tutti gli altri essa è diminuita nettamente rispetto alla prova in bianco, pure restando in limiti normali, e con cifre che variano da un minimo di gr. 0,132 a un massimo di gr. 0,600, in media gr. 0,300 in meno della prova della concentrazione in bianco. Accanto alla diminuzione dell'uricuria massima si osserva anche un abbassamento di quella media che è mancato solo in due casi — cioè in quello ora ricordato e in un altro in cui pure v'era stato una diminuzione dell'uricuria massima di gr. 0,158 — nei quali è constatato invece un aumento dell'uricuria media, peraltro assai lieve (rispettivamente gr. 0,180 e gr. 0,053). Tale abbassamento dell'uricuria media è stato sempre meno evidente della diminuzione dell'uricuria massima oscillando fra gr. 0,060 e gr. 0,250, in media gr. 0,150 ‰. Anche i valori dell'uricuria totale hanno per lo più dimostrato, salvo che nei due casi citati, una certa diminuzione, peraltro non molto notevole (0,040-0,010 gr.) e variabile nei singoli casi in dipendenza delle parallele oscillazioni della diuresi.

Sensibilmente affine a quello dei normali è risultato il comportamento degli stessi dati nelle forme di *ipertensione* primitiva più o meno pure da lesioni renali, per quanto in queste i fatti ora descritti appaiano meno evidenti o incostanti. In 5 casi l'uricuria massima dopo la prova del tonephin andò diminuendo e in 4 invece aumentando, peraltro in modo abitualmente lieve, una sola volta essendosi constatato un aumento di 0,500 gr. ‰, mentre la diminuzione dell'uricuria è stata piuttosto vicina a quella osservata nei normali e talora veramente enorme, in un caso la differenza avendo perfino superato la cifra di 1 gr. ‰! Non privo d'interesse è altresì l'osservare, come quest'ultima modalità di comportamento appartenga a casi non del tutto puri di ipertensione (ciò che può giustificare l'esistenza di peculiari modificazioni del metabolismo urico), e cioè a due con affezioni concomitanti di altri organi (una cirrosi epatica e una tubercolosi polmonare) e a due con iniziali alterazioni renali, sottolineando a quest'ultimo riguardo il fatto, che anche altri casi in cui meno netta è apparsa l'influenza dell'ormone retro ipofisario sulla diuresi si presentavano non del tutto esenti da lievi disturbi della funzione renale.

Parallelo a quello dell'uricuria massima è risultato il comportamento dell'uricuria media ‰, il quale presenta però oscillazioni meno notevoli e irregolari sia nel senso di un aumento che di una diminuzione, e così pure l'andamento dei valori dell'uricuria totale, ora aumentati ora invece abbassati in accordo con le variazioni in egual senso della diuresi. Questa infatti, come meglio vedremo altrove, ha presentato durante la prova della concentrazione con tonephin ora un lieve aumento ora una diminuzione della sua quantità rispetto alla prova della concentrazione in bianco, con valori delle densità massime per lo più poco variati e più spesso leggermente aumentati.

E veniamo al comportamento dei *nefropatici*, i cui dati sono raccolti nella tabella VI accanto a quelli della prova della concentrazione in bianco. Risultano da essi numerosi fatti degni di un certo interesse, e che ancora una volta ribadiscono l'esistenza di un andamento affatto particolare del potere di concentrazione urica nelle nefropatie, anche sotto l'influenza di speciali

TABELLA VI.

Casi	Prova della Concentrazione semplice					Prova della Concentrazione + tonephin				
	Diuresi	Densità	Uricuria massima ‰	Uricuria media ‰	Uricuria totale	Diuresi	Densità	Uricuria massima ‰	Uricuria media ‰	Uricuria totale
1) A. Nefrite acuta . . 24-11	700	1021	0,390	0,250	0,166	793	1025	0,382	0,290	0,225
Id. . . . 7-2	275	1035	0,884	0,283	0,490	235	1034	1,012	0,721	0,336
2) M. Nefrite acuta . . 20-11	580	1028	0,642	0,446	0,266	400	1030	0,930	0,645	0,277
Id. . . . 24-3	373	1030	0,731	0,571	0,232	473	1028	0,438	0,285	0,168
3) F. Nefrite acuta . . 27-11	135	1025	1,110	0,812	0,110	607	1012	0,433	0,330	0,294
Id. . . . 13-3	261	1025	0,382	0,289	0,075	279	1032	0,746	0,700	0,195
4) M. Nefrite acuta . . 4-12	1445	1014	0,236	0,151	0,274	1090	1014	0,098	0,061	0,086
5) D. Nefrite acuta . . 26-1	385	1020	0,311	0,247	0,095	386	1026	0,526	0,447	0,126
Id. . . . 15-2	666	1028	0,442	0,314	0,195	294	1029	0,622	0,380	0,156
6) S. Nefrite acuta . . 4-2	369	1042	1,410	1,047	0,397	510	1030	0,765	0,577	0,191
7) B. Nefrite acuta . . 15-2	872	1029	0,435	0,224	0,140	713	1027	0,825	0,606	0,320
8) T. Nefrite acuta . . 19-2	474	1020	0,742	0,616	0,294	286	1021	1,275	0,660	0,241
9) D. Nefrite acuta . . 7-3	180	1032	0,974	0,652	0,122	220	1041	0,712	0,428	0,092
10) V. Nefrite acuta . . 10-4	415	1028	0,592	0,420	0,186	300	1028	0,705	0,493	0,206
11) B. Nefrite acuta . . 22-3	374	1041	0,491	0,407	0,120	162	1028	1,425	0,785	0,084
12) G. Nefrosclerosi . . 17-11	660	1024	0,420	0,158	0,103	627	1026	0,442	0,196	0,102
13) P. Nefrite cronica . 16-12	585	1016	0,266	0,210	0,124	365	1027	0,515	0,307	0,104
14) R. Nefrite cronica . 3-1	413	1014	0,220	0,157	0,053	424	1016	0,247	0,154	0,068
15) T. Nefrite cronica . 12-1	649	1016	0,175	0,120	0,073	680	1016	0,277	0,137	0,075
16) P. Nefrite cronica . 7-2	460	1024	0,570	0,402	0,170	797	1027	0,480	0,425	0,344
17) A. Nefrosclerosi . . 9-2	495	1022	0,180	0,093	0,040	555	1021	0,318	0,192	0,192
18) Z. Nefrite cronica . 21-3	1100	1014	0,096	0,081	0,077	960	1014	0,096	0,142	0,142
19) N. Nefrite cronica . 28-3	383	1015	4,303	0,216	0,093	452	1018	0,382	0,123	0,123
20) S. Nefrosclerosi . . 6-7	280	1014	0,217	0,159	0,041	275	1016	0,273	0,046	0,046

azioni sul rene in dipendenza non soltanto della fase, della gravità e durata della forma morbosa, ma sopratutto dello stato della funzione renale.

Negli 11 casi di *nefrite acuta* (casi I-II) le modificazioni dal tonephin sulla concentrazione urica — noi prescindiamo per il momento dal parlare delle variazioni della diuresi e delle densità e del loro significato, sul quale ritorneremo in altra pubblicazione — sono apparse piuttosto mutevoli non solo da caso a caso, ma anche in uno stesso caso a seconda delle sue varie fasi cliniche e della sua evoluzione. Fra le osservazioni qui riportate, i casi 1°, 2°, 3°, 5°, 7°, 8°, 10° e 11° appartengono a forme nefritiche in fase di notevole e talora di decisivo miglioramento, come del resto dimostra per alcuni anche l'aumento della concentrazione urica in due prove successive; un caso (4°) appartiene invece a una forma grave con insufficenza renale assoluta; e due infine (6° e 9°) a forme ormai in via di guarigione completa. Orbene, in queste varie categorie di casi che già presentavano, come abbiamo visto, nette differenze della concentrazione urica secondo le alterazioni della funzione renale e la durata ed evoluzione del processo nefritico, l'ormone retroipofisario ha determinato delle modificazioni che accentuano il diverso comportamento ora ricordato. Nei vari gruppi di casi tre fatti predominano: 1) il rapido aumento dell'uricuria massima e media ‰ nella prova con tonephin rispetto alla prova in bianco — anche quando questa abbia fornito un'uricuria del tutto normale o elevata — col migliorare della funzione renale, aumento che talora si accentua nel successivo decorso del caso; 2) la mancanza di ogni modificazione almeno apprezzabile o l'abbassamento ulteriore dell'uricuria quando persista una grave alterazione funzionale del rene; 3) la abituale mancanza di variazioni o le diminuzioni dell'uricuria ‰ nei casi venuti a guarigione, secondo il comportamento che vedemmo essere abituale nei soggetti normali.

Il primo fatto è evidente in tutti i casi del primo gruppo, salvo che in primo tempo nel caso 3°, in cui peraltro coesistevano le ragioni più volte rammentate che mascheravano l'effettivo potere di concentrazione urica renale. L'aumento dell'uricuria massima ‰ è stato sempre evidente, oscillando da un minimo di gr. 0,150 a un massimo di gr. 1, con cifre più frequenti fra 0,200 e 0,300, e come si è ora detto, in certo modo indipendente dai valori dell'uricuria precedentemente raggiunti durante la prova della concentrazione in bianco, nel senso che variazioni in più molto cospicue si sono ottenute sia quando quelli erano già elevati (casi 1°, 2°, 8°) sia quando erano ancora bassi, come per es. nelle osservazioni 5ª e 7ª. Egualmente è da notare la larga indipendenza di tale aumento dalle variazioni della diuresi e delle densità urinarie e sopratutto di queste, il cui comportamento contrasta perfino con esso: così, per non ricordare che qualche esempio, nel caso 1° alla seconda coppia di esperimenti l'uricuria massima ‰ sale da gr. 0,884 a gr. 1,012 con densità e quantità della diuresi pressochè invariate, nel caso 7° da gr. 0,435 a gr. 0,825 con densità e diuresi un po' diminuite, nel caso 2° da gr.. 0,491 a gr. 1,425 con diuresi e densità nettamente diminuite, ecc. Quanto all'uricuria media, essa procede di solito parallela all'uricuria massima: spesso però il suo aumento rispetto alla prova in bianco è più evidente e rappresenta il triplo o anche il quadruplo dei valori raggiunti durante la prova della concentrazione semplice, mentre l'aumento della concentrazione urica massima è nettamente inferiore e talora non raggiunge neppure il dop-

pio. Esistono anche dei casi in cui si avvera il comportamento opposto (per es. l'oss. 10ª); in essi però di regola l'uricuria massima aumenta scarsamente.

Nella condizione d'insufficenza renale, e tanto più quanto maggiormente questa sia grave, l'influenza del tonephin sull'uricuria viene meno, nel senso che ora abbiamo detto. Quando l'insufficenza sia lieve, come nelle prime esperienze del caso 1°, manca ogni variazione o questa avviene ma piuttosto scarsamente, come nel caso 5° (prime due esperienze), mentre se l'insufficenza è grave (caso 4°) si ha perfino un netto abbassamento dell'uricuria ‰; sia della massima come della media, fino a valori straordinariamente inferiori alla norma (gr. 0,098). Anche qui tali fatti si verificano in piena indipendenza dal comportamento non solo della diuresi ma sopratutto delle densità, che possono essere notevolmente innalzate (casi 1° a e 5° a) con uricuria massima e media poco o affatto modificate. Egualmente, l'uricuria media si presenta in aumento, per quanto lievissimo, quando quella sia invariata o anche leggermente diminuita.

Infine i casi guariti presentano netta la caratteristica modificazione dell'uricuria normale dopo tonephin: una diminuzione più o meno evidente, che può essere anche molto cospicua, di solito assai più che nei soggetti normali (es. caso 2° b) e caso 6°). Essa verte tanto sulla massima che sulla media, e compare anche nei casi in cui in precedenza v'era stato aumento molto evidente dell'uricuria in periodo di miglioramento del processo morboso (caso 2° a) quasi a suggellare l'avvenuta guarigione clinica.

In tutte queste varie oscillazioni, l'uricuria totale segue un comportamento diverso da caso a caso e per nulla caratteristico: esso dipende infatti naturalmente anche dalle variazioni della diuresi, delle quali, come abbiamo avvertito, non intendiamo discutere qui minimamente.

Molto interessante è altresì il comportamento a questo riguardo delle *forme croniche* (casi 12°-20°), nelle quali — come già per la prova in bianco — i dati della concentrazione urica sotto influenza del tonephin e le loro variazioni rispetto alla concentrazione semplice seguono con notevole fedeltà l'esistenza e la gravità del difetto funzionale del rene. Nelle nostre osservazioni in cui questo è apparso meno grave e, sopratutto, meno avanzato (casi 12°, 13°, 15°, 16°, 17°, 19°) è stato di regola piuttosto un aumento dell'uricuria ‰, aumento che peraltro è stato sempre scarsissimo, ora vertendo sui valori dell'uricuria massima ora soltanto su quelle dell'uricuria media, con differenze che ben raramente hanno raggiunto i 0,050 e tanto meno i 0,100 gr. ‰. Solo in un caso l'innalzamento dell'uricuria è stato particolarmente evidente (caso 13°), ma in questa osservazione v'è stato altresì un cospicuo aumento della concentrazione globale denunziato dall'innalzamento delle densità, al quale l'aumento dell'uricuria va in certo modo parallelo. Viceversa in un altro caso (16°) con insufficenza renale iniziale si è osservato aumento delle densità e diminuzione dell'uricuria ‰, solo della massima peraltro, mentre la media è lievemente salita. Per lo più dunque l'aumento dell'uricuria corrisponde a quello della concentrazione globale e va in certo modo parallelo ad esso, non però in tutti i casi.

L'altro gruppo di casi, con insufficenza renale più grave o più progredita presenta egualmente un comportamento affine, non però univoco, nelle varie osservazioni. Nel caso 14° non si ha che un lievissimo aumento dell'uricuria massima, mentre la media resta pressochè invariata, e nel caso 18° manca in

vece ogni variazione o questa avviene nel senso di una diminuzione. Il caso 20° pure in condizioni di gravissima insufficenza renale presenta un lieve aumento dell'uricuria massima: da notare che in queste osservazioni il potere di concentrazione renale per l'ac. urico, per quanto in tutte notevolmente scaduto, corrisponde nelle sue cifre ottenute con la prova in bianco alla possibilità ed all'esistenza di un aumento dell'uricuria durante la prova con tonephin.

Ricerche sul potere di diluizione renale per l'acido urico.

In questa seconda parte delle nostre ricerche, che in certo modo integra la precedente, abbiamo studiato il comportamento dell'uricuria durante l'attività di diluizione renale, indagata secondo la comune prova dell'acqua di Volhard (somministrazione di 1000 cc.). In ogni porzione urinaria venne determinata l'uricuria ‰, e da questa calcolata l'uricuria media e quella totale eliminata durante la prova. In un primo gruppo di ricerche fu praticata la prova dell'acqua con la solita tecnica: in un secondo gruppo la prova dell'acqua associata a somministrazione di tonephin, praticando due iniezioni, una subito dopo terminata la bevuta ed una due ore più tardi. Le prove, che in complesso ammontano a una quarantina, furono praticate in un buon numero dei casi precedenti di ipertensioni e di nefropatie acute e croniche.

a) *Uricuria durante la prova dell'acqua.* — Nei *normali* il potere di diluizione renale per l'ac. urico è apparso, come quello di concentrazione assai pronto per quanto notevolmente variabile da caso a caso. La concentrazione della scoria nelle varie porzioni urinarie va rapidamente abbassandosi con il rapido aumento della diuresi: nelle porzioni in cui questa è più abbondante (da 300 a 500 cc. e più) essa discende fino a gr. 0,080-0,050, di rado oltre questa cifra. Nelle frazioni urinarie meno abbondanti la concentrazione urica va invece risalendo, pur persistendo ancora bassa, e sempre in rapporto con l'entità della diuresi, talora raggiungendo da quelle anzidette cifre di 0,250-0,300 gr. e oltre. Si stabiliscono così nel normale due cifre limiti di uricuria abbastanza vicine, nei vari casi da noi esaminati, a quelle ora dette e pertanto assai distanti fra loro, in rapporto con l'ampia capacità accomodativa dell'organo sano. Fra queste due cifre, massima e minima, i valori dell'uricuria media permangono peraltro sempre molto bassi, fra 0,100-0,150-0,200 gr.; quelli dell'uricuria totale variano naturalmente con la diuresi, ma per lo più non superano i gr. 0,100 durante tutte e quattro le ore di eliminazione.

Non diverso da questo appare il comportamento del più gran numero di casi di *ipertensione* primitiva (v. tabella VII). Qui peraltro accanto alle osservazioni in cui sia i valori massimi sia quelli minimi dell'uricuria ‰ e quelli della media oscillano in limiti normali (1°, 3°, 6°), abbiamo quelli in cui la possibilità di diluizione della scoria da parte del rene è alquanto diminuita nel suo carattere fondamentale, quello della rapidità e dell'ampiezza delle variazioni, con notevole avvicinamento dei valori dell'uricuria massima e minima e conseguente diminuzione dell'uricuria media, come si verifica nei casi 2° e 4°. Nel caso 5°, che già presentava alle altre indagini lievi difetti funzionali, l'uricuria ‰ resta a valori minimi sempre un po' elevati e a valori massimi nettamente superiori a quelli della norma, nonostante l'assoluta normalità della prova dell'acqua. Del resto in tutti i casi le variazioni

dell'uricuria, ‰ e media, appaiono indipendenti dall'eliminazione idrica, e possono fra l'altro essere del tutto normali quando questa sia già un po' scadente (caso 6°).

Nelle *nefropatie* acute e croniche il potere di diluizione per l'acido urico si dimostra variamente alterato. In forme acute in via di guarigione e con prove funzionali normali (casi 7° e 11°) l'uricuria ‰ è normale nei suoi valori estremi o diventa tale nel corso successivo del caso, come dimostrano le due esperien-

Tabella VII.

Casi	Diuresi cc.	Densità minima - massima	Uricuria			
			minima	massima	media	totale
1) A. Ipertensione primitiva . .	1135	1002-1013	0,070	0,262	0,162	0,148
2) C. Id.	1405	1004-1013	0,048	0,066	0,056	0,084
3) G. Id.	1272	1002-1009	0,059	0,210	0,119	0,154
4) R. Id.	1340	1002-1014	0,025	0,078	0,043	0,045
5) G. Id.	1200	1002-1012	0,142	0,442	0,254	0,227
6) P. Id.	800	1005-1011	0,040	0,172	0,110	0,102
7) D. Nefrite acuta	1073	1003-1006	0,025	0,240	0,096	0,078
8) B. Id. . . . 3-3	1075	1002-1014	0,055	0,078	0,066	0,078
1-6	1383	1002-1014	0,044	0,100	0,063	0,078
9) V. Id.	565	1006-1014	0,150	0,266	0,196	0,095
10) V. Id.	400	1009-1012	0,040	0,330	0,125	0,056
11) F. Id.	1065	1002-1009	0,059	0,325	0,136	0,085
12) N. Nefrite cron.	905	1006-1013	0,063	0,153	0,095	0,091
13) P. Id.	104	1014-1014	0,040	0,059	0,045	0,005
14) S. Id.	165	1012-1014	0,040	0,078	0,059	0,010
15) C. Nefrosclerosi	290	1009-1021	0,033	0,142	0,083	0,017
16) B. Id.	950	1003-1007	0,040	0,093	0,062	0,058

ze dell'osservazione 8ª. Valori normali si hanno però anche nel caso 10° con forte diminuzione dell'eliminazione idrica, peraltro di origine prevalentemente extrarenale. Nei casi che presentano ancora lievi difetti funzionali si ha un ravvicinamento dei valori massimi e minimi dell'uricuria (caso 8° a) oppure il persistere di entrambi, specie di quelli minimi, a valori ancora relativamente elevati (caso 9°). L'uricuria media in queste varie eventualità è in rapporto con quella massima e minima. Nelle forme croniche con lieve difetto funzionale (casi 12°, 15°, 16°) il comportamento dell'uricuria ‰ è normale anche con diluizione scadente, come è avvenuto nel caso 15°, in cui tale fatto è però da attribuirsi a fattori extrarenali (scompenso cardiaco). Quando invece il difetto funzionale è grave e irreparabile (casi 13° e 14°) si ha il solito avvicinamento dei valori massimi e minimi dell'uricuria, qui ancora più spiccato che nelle insufficenze delle forme acute e in quelle delle

ipertensioni, e il conseguente abbassamento dell'uricuria media. Tali alterazioni peraltro non appaiono proporzionate all'entità dell'insufficenza renale e alla profonda alterazione dell'eliminazione idrica, come risulta dal confronto dei due casi ora detti.

Le *modificazioni indotte dal tonephin* sul potere di diluizione per l'ac. urico sono state alquanto diverse nei vari gruppi di casi; peraltro esse rispondono egualmente bene all'esistenza ed all'entità del difetto funzionale del rene.

Nell'individuo *normale* all'iniezione dell'ormone ipofisario posteriore segue rapidamente — come è noto sopratutto in seguito alle estese ricerche di Lebermann — una rapida diminuzione della diuresi, che può ridursi nelle ultime frazioni orarie a pochi cc., e un parallelo aumento delle densità, che salgono da 1002-1004 a 1015-1020 ed oltre, come vedremo meglio in altra nostra pubblicazione. Qui interessa di notare come contemporaneamente avvenga un cospicuo innalzamento dell'uricuria ‰, che dai bassi valori iniziali della prima o della seconda frazione oraria (0,040-0,060) sale rapidamente a cifre di 0,200 o di 0,250 ed oltre. Di solito l'aumento dell'uricuria si dimostra più evidente subito dopo iniziata l'azione antidiuretica, mentre diminuisce coll'accentuarsi di questa, talora invece esso compare più tardi oppure, però di rado, nell'ultima frazione oraria; di tali diverse possibilità sono esempi i casi seguenti:

Caso 2°. — B...

Ore		cc.		d.		Uricuria ‰	
Ore	8	cc.	250	d.	1002	Uricuria ‰	0,044
»	9	»	47	»	1014	»	0,281
»	10	»	10	»	1018	»	0,206
»	11	»	15	»	1020	»	0,206

Caso 6°. — F...

Ore		cc.		d.		Uricuria ‰	
Ore	8	cc.	340	d.	1004	Uricuria ‰	0,063
»	9	»	127	»	1007	»	0,040
»	10	»	50	»	1017	»	0,330
»	11	»	110	»	1010	»	0,142

Le differenze fra i valori massimi e minimi dell'uricuria sono quindi molto elevate: nei vari casi esaminati esse hanno oscillato fra un minimo di +0,200, a un massimo di +0,300‰. I valori dell'uricuria media, in ragione di questo forte aumento, salgono pure a gr. 0,100-0,150, cioè un po' al disopra di quelli abituali nella prova della diluizione in bianco. Naturalmente l'uricuria totale diminuisce fortemente e per lo più in modo parellelo al ridursi della diuresi: essa può abbassarsi fino a valori che rappresentano la terza o la quarta parte di quelli ottenuti durante la prova in bianco.

Nelle *ipertensioni* primitive la risposta dell'uricuria all'azione antidiuretica può essere pronta e avvenire come nel normale, oppure può dimostrarsi lievemente alterata in alcuni suoi caratteri. A volte per es. l'innalzamento dell'uricuria avviene lentamente o dà luogo ancora a valori bassi e non lontani da quelli della prova in bianco fino all'ultima frazione oraria, quando si verifica un aumento che può essere, ma non è sempre cospicuo. In ragione di tale comportamento, l'uricuria media o è eguale o di poco superiore che nella prova in bianco, e l'uricuria totale o poco abbassata o non diminuita affatto. Le modificazioni contemporanee della diuresi e delle densità seguono per lo più parallele a tali variazioni, ma non proporzionata-

mente ad esse, nel senso che a lievi diminuzioni della quantità globale di urina eliminata possono corrispondere aumenti anche molto forti dell'uricuria ‰ e viceversa. Ecco alcuni esempi dei fatti ora descritti:

Caso 11°. — A...

Ore	cc.	d.	Uricuria ‰
Ore 8	cc. 185	d. 1009	Uricuria ‰ 0,172
» 9	» 398	» 1004	» 0,066
» 10	» 298	» 1007	» 0,157
» 11	» 60	» 1020	» 0,405
	1041		

Stesso caso: prova in bianco:

Ore	cc.	d.	Uricuria ‰
Ore 8	cc. 230	d. 1002	Uricuria ‰ 0,217
» 9	» 480	» 1002	» 0,100
» 10	» 340	» 1009	» 0,070
» 11	» 85	» 1013	» 0,262
	1135		

Caso 13°. — G...

Ore	cc.	d.	Uricuria ‰
Ore 8	cc. 140	d. 1012	Uricuria ‰ 0,048
» 9	» 320	» 1005	» 0,040
» 10	» 140	» 1012	» 0,142
» 11	» 80	» 1017	» 0,180
	680		

Stesso caso: prova in bianco:

Ore	cc.	d.	Uricuria ‰
Ore 8	cc. 200	d. 1009	Uricuria ‰ 0,442
» 9	» 400	» 1002	» 0,180
» 10	» 560	» 1006	» 0,142
» 11	» 40	» 1012	» 0,442
	1200		

Come si vede, in alcuni di questi casi l'azione antidiuretica non è riuscita a influenzare l'uricuria, neppure conducendola a valori un po' superiori alla prova in bianco, oppure ha prodotto un aumento (es. 12°) che però è nettamente inferiore a quello che si verifica nei normali. Tali fatti si sono verificati con discreta frequenza nelle esperienze da noi praticate; con la massima evidenza nei casi in cui erano svelabili segni, per quanto lievi, di risentimento renale, nei quali sopratutto si è verificato il comportamento paradosso è affatto dissociato da quello della diuresi e delle densità, di cui è esempio il caso 13°.

Le alterazioni più evidenti del normale comportamento dell'uricuria durante la prova della diluizione + tonephin si hanno peraltro, naturalmente, nei *nefritici*. Nelle forme acute, in quelle in periodo di stato sopratutto, ma senza esclusione delle altre ormai già avviate a guarigione, l'alterazione frequente e predominante avviene nel senso ora ricordato pr le ipertensioni arteriose, cioè con ritardo del rialzo dell'uricuria che persiste bassa come nella prova in bianco durante le prime due o anche le prime tre frazioni orarie, e che solo nella quarta raggiunge valori un po' cospicui, di solito però assai

poco superiori alle altre concentrazioni uriche massime ottenute sia durante la prova in bianco che in quella col tonephin. Per es. in alcuni nostri casi l'uricuria iniziale, che in entrambe le prove era di 0,200-0,300, andò abbassandosi durante la più cospicua eliminazione idrica a valori per nulla diversi da quelli della prova in bianco per risalire solo in ultimo a valori superiori di 0,020-0,030 a quelli di partenza. In altri casi in cui, maggiore essendo il difetto funzionale, l'uricuria era rimasta relativamente alta durante la prova in bianco, si sono avuti durante la prova col tonephin netti aumenti rispetto ai valori di partenza, non però rispetto alle cifre ottenute durante la diluizione semplice. Inoltre simili variazioni sono largamente indipendenti da quelle della diuresi e, fino a un certo punto, delle densità che possono essere poco modificate con uricuria nettamente aumentata, o viceversa. Solo in casi di nefriti acute chiaramente avviate alla guarigione le modificazioni dell'uricuria da tonephin avvengono in senso normale, talora in senso ipernormale con aumenti assai netti e rapidi che raggiungono i gr. 0,450-0,500 ‰ e possono essere anche il doppio di quelli massimi raggiunti durante la prova in bianco.

Tali modificazioni si accentuano e si rendono assai più regolari nel corso delle *nefropatie croniche* con insufficenza. In alcune di queste peraltro, come già durante la diluizione semplice, l'uricuria conserva un accenno del comportamento normale, aumentando cioè per quanto assai scarsamente (perfino di soli 0,010-0,020 gr. ‰). Solo nei casi più avanzati manca ogni aumento e si ottiene anzi un andamento paradosso, nel senso che l'uricuria si abbassa ancora di più che nella prova in bianco, con conseguente cospicua discesa dei valori medi e di quelli dell'eliminazione totale: in un nostro caso questi erano ridotti alla metà dei precedenti. Ciò si è verificato talora in corrispondenza di un parallelo comportamento paradosso della diuresi, che si mostrava aumentata dopo il tonephin: ma talora anche in indipendenza da esso.

*
* *

Risulta così dalle nostre esperienze ora esposte che il comportamento dell'uricuria durante le prove della concentrazione e della diluizione presenta un notevole, un indubbio valore clinico, ed offre una serie di indicazioni diagnostiche nei riguardi delle alterazioni funzionali del rene e della loro evoluzione, che appaiono di grande importanza nei singoli gruppi di affezioni renali, nelle acute sopratutto ma anche in quelle croniche.

Importanza che, secondo quanto abbiamo fatto già rilevare di sopra, si avvalora specialmente per due ordini di fatti: l'uno, determinato dalla dissociazione che le alterazioni della concentrazione urica, più di rado della diluizione urica, offrono rispetto a quelle della concentrazione globale e del potere di diluizione globalmente esaminato, l'altro determinato dall'indipendenza che assai spesso esiste fra il dato più comunemente ricercato del ricambio urico nei nefritici, l'uricemia, e i risultati che possono fornire tali indagini, a torto secondo noi trascurate. In realtà circa quest'ultimo punto non v'ha dubbio che le prove da noi studiate, in primo luogo quella della concentrazione, abbiano un significato più preciso e più comprensivo del semplice dato dell'uricemia nei vari gruppi di affezioni di cui si è discusso finora.

In primo luogo, nelle ipertensioni arteriose. Nelle quali la normalità quasi costante della prova della concentrazione urica, o anzi l'aumento di quest'ultima sul tipo di una vera iperstenuria, l'abituale risposta a tipo normale all'influenza del tonephin, lo svolgersi egualmente come nel normale della prova della diluizione urica sia semplice che combinata col tonephin, ecc., rappresentano altrettanti elementi di fatto che ribadiscono in modo decisivo l'abituale regolarità di svolgimento dei processi del metabolismo urico in tale entità morbosa, esclusivamente nei riguardi, s'intende, dell'intervento della funzione renale in essi. Tale conclusione viene del resto confermata dall'altra osservazione, pure da noi compiuta, che per lo più — per quanto non sempre — le lievi deviazioni dall'uno o dall'altro degli aspetti di tale normale comportamento che talora si riscontrano, come abbiamo visto, in alcuni di questi casi, si associano alla presenza di alterazioni, magari assai lievi, della funzione renale svelabili con altre indagini, o quanto meno preludono alla loro comparsa a distanza di un tempo più o meno lungo. Onde la deduzione, che l'alta uricemia riscontrata da tanti studiosi nelle ipertensioni primitive non sembra si possa ricondurre facilmente a un difetto della funzione renale di cui essa rappresenterebbe il primo indizio, deduzione che possiede chiaramente in suo favore non solo il complesso quasi sempre concorde delle esperienze ora ricordate, ma anche la constatazione, in verità non infrequente nei casi da noi studiati, di alterazioni ora assai lievi ora però anche sensibili delle indagini della concentrazione e diluizione urica accompagnate o meno da parallele modificazioni della concentrazione e diluizione globale ma con tasso uricemico del tutto normale. Tali alterazioni del resto, che contrastano apertamente coi casi in cui i risultati delle indagini sull'uricuria sono del tutto normali ed esiste invece iperuricemia, stanno a significare qui quanto meglio diremo a proposito dei nefritici, e cioè una maggiore sensibilità della funzione di concentrazione ed eliminazione urica rispetto a quella globale nell'esprimere i più lievi, i minimi difetti della funzione renale, ma obbediscono d'altra parte alle leggi generali che regolano questi ultimi e pertanto, data l'abituale loro scarsa entità e il complesso degli altri dati, non possono spiegare l'eventuale iperuricemia degli ipertesi, nei casi in cui questa coesista con esse, non resistendo alla critica per le stesse ragioni ora nominate l'ipotesi di una ritenzione dell'ac. urico al seguito dei disturbi ora ricordati.

In realtà le modificazioni del metabolismo urico negli ipertesi sono assai più complesse, e non possono, non devono essere ridotte dal punto di vista fisiopatologico al semplice fattore renale. Altri fattori interferiscono in esse, i quali hanno una certa indipendenza dalla funzione renale: e se la precocità con cui tali alterazioni possono svelare le più piccole modificazioni di questa con sensibilità forse maggiore, come abbiamo visto, delle altre comuni indagini funzionali, indica chiaramente quanto esse possono risentire dell'influenza dei disturbi funzionali del rene, ciò non vuol dire peraltro che ogni alterazione del metabolismo urico negli ipertesi, sia nel senso di un iperuricemia che nel senso di un'ipostenuria per l'ac. urico, di un ritardo nella diluizione di questa scoria ecc. abbia senz'altro rapporti esclusivi ed assoluti con l'insufficenza renale. I vari fatti finora ricordati parlano nettamente, ci sembra, contro un'affermazione così assoluta, e permettono pertanto di intravvedere l'importanza di altri fattori generali, di importanza

non del tutto secondaria rispetto al rene. Di tali fattori discuteremo meglio nella seconda parte del nostro lavoro, trattando di varie indagini intese a chiarire lo svolgimento del metabolismo intermedio dell'ac. urico in tali condizioni morbose.

Ma certamente le più interessanti e significative indicazioni cliniche le prove della concentrazione e della diluizione urica le forniscono nel campo delle nefriti acute. Nelle quali le due considerazioni ora accennate acquistano il massimo valore: che cioè all'infuori di qualsiasi aumento anche lieve del tasso uricemico sono dimostrabili in questi casi alterazioni anche cospicue della funzione renale nei riguardi dell'ac. urico, e che — fatto ancora più importante — tali alterazioni pur coesistendo di regola con parallele modificazioni della concentrazione e diluizione globale, possono essere entro certi limiti indipendenti da queste, sono assai più sensibili e, sopratutto, possono esistere quando quelle manchino completamente e ogni altro segno clinico parli per una funzione renale in apparenza del tutto normale. Noi non vogliamo ritornare qui su quanto abbiamo minutamente esposto di sopra, se non per sottolineare l'importanza di queste due constatazioni, importanza che è soltanto fisiopatologica ma anche clinica, diagnostica e prognostica.

Dal punto di vista fisiopatologico, le fedeli indicazioni che la prova della concentrazione urica e, in parte della diluizione urica forniscono nei riguardi dell'esistenza, la durata e l'evoluzione di lievi disturbi funzionali testimoni, anche per lungo tempo, del persistere del processo morboso, hanno indubbiamente un valore che non può sfuggire a chi consideri con quanta relativa poca sensibilità le altre principali sostanze azotate eliminate attraverso il rene mostrano paralleli disturbi della loro concentrazione, e sopratutto con quanta rapidità questi regrediscano col migliorare del processo nefritico. Invece la concentrazione urica, nelle sue varie modalità descritte di sopra, appare straordinariamente sensibile in questo senso, come è dimostrato non soltanto dal persistere di disturbi evidenti di essa in casi che già presentano una concentrazione globale del tutto normale, ma anche dal prolungarsi di tali disturbi, per quanto assai attenuati, per mesi e mesi ed a lunga distanza dalla guarigione apparente della malattia. Ciò può dipendere, è vero, da diversi fattori che non siano quello renale strettamente considerato, ma che comunque hanno con questo le più intime dipendenze, fattori che non possono evidentemente vedersi che nell'alimentazione e nelle modificazioni del metabolismo urico indotto in altri organi o nei tessuti in generale. Ma l'influenza dell'alimentazione, che per essere necessariamente in questi casi priva o quasi di purine per un tempo che può essere anche di parecchi mesi viene subito alla mente qual fattore di minore apporto della scoria urica al rene, non crediamo possa essere presa in considerazione per due ragioni, e cioè perchè il prolungarsi di lievi modificazioni della concentrazione urica nel corso del processo morboso si è verificato nelle nostre esperienze anche in casi che avevano ripreso un'alimentazione mista, e perchè una dieta lungamente apurinica dovrebbe se mai influenzare in senso contrario la eliminazione e la concentrazione urica, dato che essa produce, come generalmente viene ammesso, un maggior consumo dei depositi uratici tissurali e quindi una più abbondante quantità di ac. urico messa a disposizione del rene, come del resto dimostra l'elevata uricuria globale che si riscontra, come abbiamo visto, in non pochi casi di nefrite acuta in periodo ancora di lievi difetti

funzionali. E poichè l'influenza di altri organi nel determinismo di tali alterazioni non può evidentemente essere ammessa se non come un'ipotesi non fondata su fatti obbiettivi, non resta che pensare ai tessuti, alle modificazioni del metabolismo urico che avvengono in questi verosimilmente in rapporto — in senso lato — col processo glomerulonefritico, per cercare di interpretare, almeno in parte, la natura e il meccanismo delle alterazioni ora descritte.

A questo proposito noi esporremo nella seconda parte del nostro lavoro una lunga serie di indagini praticate sul metabolismo urico intermedio nelle nefriti acute, indagini che ci hanno permesso di ammettere la partecipazione dei tessuti nel determinismo delle alterazioni suddette, sia nelle nefriti acute in periodo di stato o di miglioramento, sia in quelle in fase progredita verso la guarigione completa, e per una serie di ragioni sulle quali non possiamo, qui, insistere. Ond'è che, anticipando un quesito che svolgeremo più ampiamente altrove, dobbiamo domandarci se e quanto il fattore tissurale entri nel determinismo delle alterazioni suddette e se, una volta ammessane l'importanza, esso possa considerarsi parallelo, determinante o dipendente rispetto alle modificazioni dell'uricuria che sono svelabili a livello del rene.

Diciamo subito che la semplice ammissione di un parallelismo fra i due ordini di fenomeni, quelli renali e quelli dimostrabili, come vedremo, mediante le prove di carico essenzialmente a spese dei tessuti, ha nettamente contro di sè la constatazione di un regolare ripetersi degli uni e degli altri negli stessi casi o meglio negli stessi gruppi di casi, a seconda della gravità della durata e della persistenza del processo morboso, in modo da escludere che possa trattarsi di una semplice coincidenza alle dipendenze, sia pure, dello stato morboso glomerulonefritico. Inoltre la precisa corrispondenza, entro certi limiti, fra le alterazioni della concentrazione e diluizione urica e quelle svelabili con le prove di carico ecc. a carico dei tessuti obbligano ad ammettere una sicura relazione delle prime con le seconde. D'altra parte le modificazioni tissurali dell'ac. urico che sono dimostrabili in questi casi consistono per lo più, come vedremo, in una tendenza alla ritenzione e all'accumulo della scoria nei tessuti donde può passare nel sangue sotto determinate condizioni di esperimento, e che può influenzare l'andamento degli altri elementi del metabolismo urico, sopratutto dell'uricemia: influenza che, data appunto la facilità con cui la scoria trattenuta nei tessuti passa da questi nel sangue, è facile ammettere, ed è anche talora dimostrabile, consista in un'abnorme disposizione dell'ac. urico verso il rene, che infatti lo elimina, potendo, in quantità anche superiore alla norma. Qui invece noi troviamo, dal lato renale, ipostenuria per l'ac. urico anche a distanza di tempo dall'apparente guarigione del processo, e diminuita o ritardata capacità di diluizione, alterazioni queste che si riscontrano anche quando è documentabile, negli stessi casi, quest'abnorme disponibilità della scoria uratica per il rene e il suo passaggio dai tessuti nel sangue. Ond'è, che in ultima analisi appare sempre il rene quale fattore fondamentale, se non esclusivo nel determinismo delle alterazioni ora dette, fattore che peraltro non esclude l'esistenza di quello tissurale ed anzi ha con esso rapporti assai intimi di reciproca dipendenza i quali variano nei singoli gruppi di casi. Noi pensiamo cioè che mentre il persistere dell'ipostenuria per l'ac. urico nelle glomerulonefriti meglio av

viate alla guarigione rappresenti in parte l'ultimo segno delle alterazioni del parenchima renale e in maggior parte la conseguenza, sia pure non completamente chiara nel suo complesso determinismo, delle ricordate alterazioni tissurali, nelle glomerulonefriti in periodo di stato o solo in fase di miglioramento questo stesso fenomeno abbia origine più schiettamente, prevalentemente renale. Parla in favore di questo modo di vedere lo stesso svolgimento dei fatti descritti di sopra, giacchè mentre la relativa rarità e lo scomparire dell'ipostenuria col progredire del processo verso la guarigione mentre persistono, come vedremo — per quanto attenuati — i fenomeni che indicano le modifcazioni metaboliche tissurali, alludono chiaramente al prevalere di queste ultime in tale fase del processo morboso, nella fase precedente di stato o di semplice miglioramento la netta evidenza e la costanza dell'ipostenuria urica, il suo regredire col migliorare del processo, i suoi rapporti per quanto non assoluti con l'esistenza e la gravità del difetto funzionale ecc. parlano invece per il prevalere del fattore renale, al quale il fattore tissurale non si oppone, consistendo esso verosimilmente in una patologica ritenzione della scoria uratica nei tessuti alle dipendenze, diretto o indirette, delle alterazioni funzionali del rene.

Ed è questo, fondamentalmente, il meccanismo delle alterazioni della concentrazione e diluizione urica nelle nefropatie croniche, nelle quali l'andamento dei fatti descritti, la loro varia gravità in un certo rapporto con quella dell'insufficenza renale ecc. rendono oziosa, ci sembra, la discussione se e quanto sia il fattore renale a determinarle. Qui d'altronde il fattore tissurale, che pure occorre ammettere in base alle altre nostre ricerche, sembra avere un'importanza meno evidente dal punto di vista fisiopatologico, non solo perchè contro di esso valgono tutti i vari argomenti che abbiamo ricordato di sopra, ma perchè le stesse ricerche atte a mettere in evidenza le alterazioni del metabolismo urico intermedio (tissurale) nei nefritici permettono, come vedremo, di limitarne alquanto l'importanza anche nel meccanismo di esse. Evidentemente delle nefropatie croniche avviene per l'ac. urico quanto per le altre sostanze più note e ricercate, con differenze inoltre non soltanto secondo la gravità dell'insufficenza renale, ma anche da caso a caso secondo le inevitabili mutazioni che il metabolismo urico offre già nel normale alle dipendenze dei più vari valori individuali. Forse al fattore tissurale può pensarsi almeno in parte nella spiegazione di un reperto che ci è apparso un po' discordante nell'esposizione dei nostri risultati, il reperto cioè di un potere di diluizione relativamente conservato in nefropatie con avanzata insufficenza renale e più ancora di una conservazione a volte anche buona delle note modificazioni indotte dal tonephin, sopratutto dell'aumento dell'uricuria, e per il quale non è forse azzardato, in via di pura ipotesi, ammettere una mobilizzazione di ac. urico dai tessuti indotta dallo stesso ormone ipofisario — azione che noi ammettiamo in alcune circostanze e con speciali modalità secondo quanto verrà riferito nella seconda parte del nostro lavoro —, mobilizzazione che permette ancora al rene non completamente insufficente la possibilità di una certa risposta che si esplica appunto nella forma suddetta.

Riguardo all'azione generale del tonephin sulla concentrazione e diluizione urica, noi non ne toccheremo qui che assai brevemente, rimandando a quanto diremo in altra nostra pubblicazione sull'influenza dell'ormone ipofisario antidiuretico sulla funzione renale. Rimanendo nei limiti dei ri-

sultati ora esposti, l'abbassamento della concentrazione urica dopo tonephin è sempre il reperto abituale fisiologico, essendo constatabile non solo regolarmente nei normali, ma anche nelle ipertensioni e nelle nefriti guarite, mentre l'aumento della concentrazione urica sembra costituire un fatto patologico però non grave, dato che può scomparire col regredire del processo morboso, e infine più grave ancora appare la mancanza di variazioni dell'uricuria, che appartiene quasi sempre a casi con spiccata insufficenza renale. Molto probabilmente tali fatti sono da attribuire alla diversità di risposta che l'ormone esercita sull'apparato funzionale renale: azione di blocco nel primo caso, di stimolo nel secondo, mancanza di ogni azione nel terzo per incapacità di risposta da parte del rene profondamente alterato.

Comunque avvenga il meccanismo fisiopatologico di tali alterazioni nelle ipertensioni e nelle nefropatie, che noi in questi brevi accenni non pretendiamo di avere esaurito nella discussione, il fatto essenziale che qui ci preme di sottolineare è la loro grande importanza clinica quali preziosi indici di una serie di disturbi funzionali, di differenze sottili da caso a caso o in uno stesso caso da una fase all'altra del processo morboso, e che veramente sfuggono alle altre più comuni indagini funzionali. Se prescindiamo dai casi più avanzati e gravi di nefropatie croniche, nei quali tutto il ben noto corteo delle alterazioni ematochimiche, funzionali ecc. è di regola presente e fornisce elementi sufficienti dal punto di vista diagnostico e prognostico che limitano, senza peraltro oscurare affatto, le pur sempre fini e precise indicazioni delle prove della concentrazione e della diluizione urica, dobbiamo riconoscere che queste prove offrono nel maggior numero di casi di nefropatie acute e croniche una serie di dati che veramente lasciano sottoscrivere all'affermazione di Lucke, essere queste fra le migliori indagini funzionali del rene. L'esistenza di alterazioni anche lievi della funzione renale, il loro vario progredire o regredire, il persistere del processo morboso, un eventuale suo aggravarsi o invece il suo definitivo avviamento alla guarigione, la sua minore o maggiore gravità anche in casi che sembrano per ogni altro verso sovrapponibili, nelle forme acute; la varia gravità del difetto funzionale, la sua durata, la sua evoluzione, pure le fini differenze da caso a caso in malati che pure, alle comuni indagini funzionali, sono eguali nell'isostenuria e nella azotemia, nelle forme croniche: tutti questi elementi che possono essere, come sono, di non poca utilità nella pratica clinica, sono forniti dalle prove suddette con una chiarezza che può non essere assoluta, con una costanza che soffre di eccezioni ma che pertanto non perde nulla del suo valore, con una sensibilità che supera assai spesso, se non sempre, le varie indicacazioni fornite dagli altri dati funzionali e dalla stessa uricemia. Ond'è che questi metodi d'indagine, facili nell'applicazione come nelle indicazioni, valorizzati dal giudizio favorevole e concorde che noi qui possiamo esprimere dopo quello classico di Lucke e quello più recente di Seelig e Voigt, meritano sicuramente, doverosamente di entrare nella pratica clinica delle nefropatie, almeno limitatamente ai casi acuti nei quali essi forniscono gli elementi più interessanti per il giudizio diagnostico come per quello prognostico.

Conclusioni.

1) Dai risultati ora esposti e dalle considerazioni che abbiamo creduto di aggiungere per meglio illuminarli risulta dunque che: nei soggetti nor-

mali la determinazione dell'uricuria durante le prove della concentrazione e della diluizione svela l'esistenza di un particolare comportamento del potere di concentrazione e di diluizione renale per l'ac. urico, che si dimostra specie nei riguardi del primo, abbastanza largamente indipendente dalla diuresi e dalla concentrazione globale, ed ha caratteristiche sue proprie assai importanti per la clinica. Il potere di concentrazione dell'ac. urico nel normale è pronto e rapido, raggiunge valori massimi oscillanti fra un minimo di 0,600 e un massimo di 1,200 ‰ e valori medi nel complesso delle varie frazioni biorarie di gr. 0,400 a gr. 0,800; il potere di diluizione dell'ac. urico è pure nel normale pronto e rapido, con discesa della concentrazione della scoria a cifre assai basse (0,080-0,050) e conseguente cospicua discesa di valori dell'uricuria media.

2) Sempre nei normali, il potere di concentrazione per l'ac. urico si modifica alquanto sotto influenza dell'ormone ipofisario antidiuretico (tonephin) nel senso di una diminuzione dell'uricuria massima come della media, in rapporto o con un certo aumento della diuresi provocato dal tonephin (effetto paradosso) o con una lieve azione di inibizione a livello degli elementi specifici di concentrazione dell'ac. urico, cioè dei tubuli. Pure sotto influenza del tonephin, avvengono nette modificazioni del potere di diluizione per l'ac. urico nel senso di un cospicuo aumento dell'uricuria, che decorre abbastanza parallela alla discesa della diuresi, e come questa è dovuto all'azione di blocco renale esercitata dall'ormone retroipofisario durante la prova dell'acqua.

3) Nelle ipertensioni primitive, più o meno pure da lesioni renali, il potere di concentrazione per l'ac. urico si svolge per lo più in modo normale ma può anche dimostrare lievi deficenze indipendenti dalla concentrazione globale; lo stesso accade per il potere di diluizione, in cui peraltro le deviazioni dalla norma si hanno quasi sempre in casi che dimostrano contemporaneamente lievi difetti della funzione renale. La risposta renale al tonephin sia durante la concentrazione che durante la diluizione avviene spesso, tuttavia non sempre, come nel normale: nella prima prova essa si è dimostrata, nelle nostre esperienze, alterata sopratutto in casi complicati da altri processi morbosi, nella seconda è risultata meno pronta e meno ampia nelle variazioni fisiologiche specialmente nei casi con iniziali lievi disturbi della funzione renale.

4) Nelle nefriti acute il reperto più frequente è quello di una diminuzione più o meno cospicua del potere di concentrazione, la quale si riscontra costantemente — salvo eccezioni dovute a complicazioni del processo morboso renale — durante il periodo di stato, in sufficiente parallelismo con le alterazioni denunciate dalla concentrazione globale e dagli altri dati funzionali, rispetto ai quali appare però più precisa nelle indicazioni di gravità e di evoluzione del processo morboso. In periodo avanzato verso la guarigione manca naturalmente ogni alterazione della concentrazione, ma invece questa è assai spesso leggermente scadente in quei casi che pur dimostrando normali i risultati delle altre indagini funzionali, trascinano ancora per lungo tempo i postumi del processo morboso: in questa eventualità, che offre difficoltà diagnostiche non lievi, le variazioni della concentrazione urica forniscono interessanti dati clinici, sopratutto seguendo il caso nella successiva sua evoluzione. Le modificazioni della concentrazione urica indette dal tonephin, sono variabili in senso parallelo: avvengono come nel normale nei

casi sicuramente avviati a guarigione, mancano o sono scarse nei casi in periodo di stato con insufficenza renale, si producono irregolarmente ma con tendenza generale all'aumento dell'uricuria nei casi in fase di transizione, e in larga indipendenza da quelle della concentrazione globale. Il potere di diluizione per l'acido urico è solo leggermente alterato nella nefrite acuta, e limitatamente ai casi con altri difetti funzionali; la risposta al tonephin, avviene di frequente in modo patologico, sia nei casi in periodo di stato che in quelli in periodo di miglioramento e perfino in quelli ormai avviati alla guarigione.

5) Nelle nefropatie croniche il reperto di un difetto della concentrazione urica è pressochè costante ed abitualmente più spiccato di quanto non indichino le altre prove funzionali: esso è altresì sempre più grave in rapporto con la durata e la gravità dello stato di insufficenza renale, ma non concorda pienamente con gli altri dati clinici e funzionali. Col tonephin nei casi non avanzatissimi si ottiene per lo più uno scarso aumento dell'uricuria, mentre in quelli più progrediti tale aumento è più lieve o manca: esso avviene inoltre indipendentemente dal comportamento della concentrazione globale. Il potere di diluizione per l'ac. urico in questi casi è relativamente conservato, solo nei casi molto avanzati appare leso più che nelle forme acute: lo stesso avviene dopo tonephin.

6) Tali alterazioni della concentrazione e diluizione urica oltre ad essere spesso indipendenti dai dati della concentrazione e della diluizione globale, avvengono per lo più in larga dissociazione dai dati dell'uricemia che può essere normale quando esse indicano un difetto non tanto lieve, come dai dati dell'eliminazione urica giornaliera che pure si conservano normali quando i risultati di queste indagini, sopratutto della concentrazione, siano più o meno nettamente patologici. Esse perciò rappresentano non solo la migliore e più fedele espressione dello stato anormale del metabolismo urico nel nefritico, ma anche uno dei fenomeni più precisi, fini e sicuri dell'insufficenza renale, della persistenza stessa di una nefropatia acuta, e come tali acquistano un notevole significato clinico, sia dal lato diagnostico che da quello prognostico.

7) Nella patogenesi di tali alterazioni, sia di quelle lievi che si producono nelle ipertensioni primitive, che di quelle più gravi delle nefropatie acute e sopratutto croniche, è da assegnare la maggiore importanza al fattore renale, accanto al quale peraltro non è da dimenticare il fattore tissurale, che acquista speciale interesse nelle ipertensioni e nelle nefriti acute, e che consiste in alterazioni complesse del metabolismo urico nei tessuti di cui si dirà a proposito di altre indagini che vengono esposte nella 2ª parte del nostro lavoro.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento del potere di concentrazione e di diluizione del rene per l'ac. urico in soggetti normali, nelle ipertensioni primitive e in nefropatie acute e croniche con insufficenza. Essi hanno riscontrato nei nefritici numerose e varie alterazioni di queste prove rispetto a quanto avviene nel normale e di regola anche nelle ipertensioni arteriose; ne descri-

vono gli aspetti clinici, ne discutono la patogenesi, e ne fanno risaltare la notevole importanza diagnostica e la maggior sensibilità di fronte ai dati più comunemente ricercati dell'uricemia e dell'uricuria.

BIBLIOGRAFIA.

ANTOGNETTI. *Le ipertensioni arteriose*. Milano, Vallardi, 1930.
BAUMANN, HAUSMANN, DAVIS e STEVENS. Arch. of intern. Medic., 24, 70, 1919.
CHABANIER. Presse Médicale, 844, 1924; *Exploration fonctionelle des reins*. Paris, Masson, 1930.
CHACE e MYERS. Journ. Am. Med. Assoc., 67, 929, 1916.
CHAUFFARD, BRODIN e GRIGAUT. Presse Médicale, 15 dic. 1920; Ibid., pag. 853, 1924; Annales de Médecine, 12, n. 4, 1922; Comptes rendus Soc. Biol., vol. 87, 355, 1922.
FEINBLATT. Arch. of intern. Med., 31, 758, 1923; Journ. Am. Med. Assoc., 247, 1923.
FEINBLATT, HUBBARD e FIRMER. Journ. Lab. a. Clin. Med., 8, 605, 1923.
FISCHBERG. Arch. of intern. Med., 34, 503, 1924.
FOLIN e DENIS. Ibid., 15, 33, 1915.
HALBROOK e HASCHINS. Journ. Am. Med. Assoc., 126, 1927.
HARDING. Journ. of biol. Chem., 63, pag. 37, 1925.
KYLIN. Zentralbl. f. inn. Med., 1923.
KRAUSS. Deut. Arch. f. Klin. Med., 138, 1922.
JZAR. Riforma Medica, 1103, 1929.
JEANBRAU, CRISTOL e NIKOLITCH. Journ. d'urol. méd. et chir., 249, 1923.
LENNOX. Journ. Am. Med. Assoc., 82, 602, 1924; Ibid., 8 maggio 1926.
LUCKE. Zeit. f. d. ges. exper. Med., 56, 251 e 721, 1927; Ergeb. der inneren Medizin ecc., vol. 42, 1932.
MAGATH. Journ. Lab. a. Clin. Med., 6, 463, 1921.
MARCOLONGO. Clinica Medica Italiana, n 6, 1934.
MATHIEU e WEIL. Compt. rend. Soc. Biol., 816, 1921.
MYERS, FINE e LONGH. Arch. of intern. Med., 17, 570, 1916.
MYERS e FINE. Journ. biol. Chem., 391, 1915.
SEELIG e VOIGT. Z. experim. Med., 80, 362, 1932.
STEFFANUTTI. Minerva Medica, n. 50, 1932.
STEINITZ. Ther. d. Gegenw., 369, 1922.
STEVENS. Arch. of Intern. Med., 70, 1919.
UPHAM e HIGHLEY. Arch. of Intern. Med., 557, 1919.
WEIL e MATHIEU. Comp. rend. Soc. Biol., 86, 1922; Anual Méd., 19, 1926.
WEHRLE. Kiel Dissert., 1931.
WILLIAMS. Arch. of intern. Med., 27, 743, 1921.

III.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Bari
Direttore: Prof. L. Ferrannini.

Paratiroidi e ricambio degli idrati di carbonio.

Nota 2ª — L'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico e sulla glicosuria nei soggetti diabetici

per il Dott. Alfredo Ferrannini.

In una mia precedente nota sull'argomento mi sono ampiamente occupato dell'importanza delle ghiandole paratiroidi sul ricambio degli idrati di carbonio nei soggetti normali, dimostrando che l'iniezione intramuscolare di estratto paratiroideo determina, in generale, un netto abbassamento del tasso glicemico. Ho potuto stabilire ancora che in seguito ad iniezione intramuscolare di estratto paratiroideo si ha un modico aumento della tolleranza per gli idrati di carbonio, ed inoltre che detto estratto, nei rapporti con l'adrenalina, ha in generale un comportamento quasi analogo a quello dell'insulina.

Le notizie che abbiamo nei riguardi dell'azione delle paratiroidi sul tasso glicemico e sulla glicosuria nei diabetici sono molto scarse ma non così discordanti come quelle che ho riferito nella mia precedente nota nei riguardi dei soggetti normali.

Morel ha fatto rilevare una somiglianza fra le condizioni del ricambio nel diabetico grave e nell'animale paratiroidectomizzato: in entrambi si riscontra acidosi, diminuzione del potere di fissazione del glucosio (più notevole però nel diabetico), cachessia grave, abnorme disassimilazione dell'albumina dei tessuti, aumento dell'ammoniaca nel sangue e nelle urine. Inoltre l'ablazione del pancreas provocherebbe uno stato di ipereccitabilità del sistema nervoso vegetativo di grado meno intenso di quello che si osserva nello stato paratireo-privo.

Una parte di queste alterazioni del ricambio, secondo Pende, non dipenderebbero soltanto dalla mancanza dell'ormone paratiroideo, ma dalle modificazioni secondarie ed indirette e dai fenomeni a latere che si sovrappongono alla lesione principale; e Pende ritiene probabile che l'ormone paratiroideo intervenga nel ricambio intermedio dell'albumina e del glucosio, e che esiste una solidarietà fisiologica paratireo-pancreatica.

Sperimentalmente sui cani Zunz e La Barre hanno visto che in generale in seguito ad iniezione endovenosa di estratto paratiroideo si ha una diminuzione del tasso glicemico, che è anche più evidente se contemporaneamente viene impedito il passaggio dell'increto surrenalico nel circolo generale. Inoltre Zunz e La Barre hanno visto che nei cani resi iperglicemici con la pancreatectomia l'estratto paratiroideo non produce modificazioni apprezzabili del tasso glicemico per cui ritengono che detto estratto fa diminuire la glicemia per un meccanismo essenzialmente pancreatico.

Analogamente Seelig ha visto che l'azione dell'estratto paratiroideo nei cani con estirpazione totale del pancreas non è ben chiara.

In cinque diabetici Forrest ha notato che dopo somministrazione di estratto paratiroideo e di insulina si è avuta una diminuzione del tasso glicemico più notevole di quella prodotta dalla sola insulina. Molto interessante è un caso di diabete insulino-resistente riferito da H. Strauss in cui la glicemia è stata abbassata con somministrazione di insulina e di estratto paratiroideo.

Anche Cammidge e Howard hanno riscontrato una migliore utilizzazione dei carboidrati dopo somministrazione contemporanea di insulina e di paratiroidina; ma Umber non ha potuto confermare questi risultati.

Nei riguardi della glicosuria Hétenyi ha potuto osservare in alcuni casi un notevole miglioramento di essa dopo somministrazione di preparati paratiroidei, e quasi contemporaneamente Hoet ha ottenuto analoghi risultati.

Seelig ha riscontrato che l'iniezione intramuscolare di 25-50 unità Collip di estratto paratiroideo produce tanto dei sani che nei diabetici di lieve e media gravità un chiaro abbassamento della glicemia nello spazio di tre ore, mentre nei casi di diabete grave (come nei cani spancreati) l'azione dell'estratto paratiroideo non è ben chiara.

In un caso di diabete mellito grave Seelig ha visto che iniettando 50 unità di estratto paratiroideo e dopo un'ora 1 mgr. di adrenalina si aveva una neutralizzazione dei loro effetti analogamente a quanto ha riscontrato Mac Leod per soppressione dell'ipoglicemia insulinica da adrenalina. Ed in un caso di diabete mellito lieve, infine Seelig ha visto che iniettando contemporaneamente adrenalina ed estratto paratiroideo si aveva un'innalzamento della glicemia, analogamente a quanto è stato descritto da Mac Leod per somministrazione contemporanea di adrenalina ed insulina.

In base a queste sue ricerche Seelig ritiene che l'ormone paratiroideo ha un effetto diretto sia pure in minimo grado, sul tasso glicemico; e che l'azione principale di esso si esplichi sul pancreas con meccanismi nervosi o umorali o riflessi.

Recentemente Bastai e Dogliotti in un caso di diabete pancreatico di media gravità con endoarterite grave hanno notato che in seguito a paratiroidectomia parziale « l'affezione diabetica non si è sensibilmente modificata », mentre i disturbi dovuti all'endoarterite sono molto migliorati.

A proposito dell'endoarterite diabetica Bastai e Dogliotti suppongono che « la causa dell'iperparatiroidismo sia da ricondursi alle alterazioni funzionali delle isole di Langherans, sempre presenti nel diabete. Ammettendo che tra pancreas insulare e paratiroidi corrono rapporti di antagonismo funzionale, nella deficienza ormonale del pancreas (diabete) si verificherebbe un'esaltazione della funzionalità paratiroidea. Questa esagerazione funzionale delle paratiroidi nei diabetici porterebbe indirettamente alla stimolazione delle surrenali, a conseguente iperadrenalinemia, che, se da un lato mobilitando in maggior copia il glicogeno epatico, tende a compensare le ipereliminazioni degli idrati di carbonio, dall'altro lato si associa all'ipercalcemia nella stimolazione del simpatico peri-vasale, responsabile dei fenomeni angiospastici che stanno a base dell'endoarterite diabetica e della stessa ipertensione così frequente nei diabetici ». Questa ipotesi è stata convalidata dal rilievo frequente di ipercalcemia in varii casi di diabete, fatto pure da Bastai e Dogliotti.

Sin dal 1927 anche Kylin aveva trovato un aumento della calcemia nei

diabetici ed aveva visto inoltre che la cura insulinica determina un abbassamento della calcemia ed un contemporaneo aumento della eliminazione del calcio attraverso i reni, inoltre aveva visto anche che in seguito ad iniezione endovenosa di cloruro di calcio la eliminazione urinaria percentuale del calcio nei diabetici era minore che nei soggetti normali.

Recentemente però nella Clinica del Donati da Fumagalli e da Tabanelli non è stata riscontrata ipercalcemia nei diabetici.

Donati, Sisto, Pesci ed altri non ammettono, per ragioni varie, un antagonismo funzionale fra paratiroidi e pancreas.

Data questa scarsità di notizie sull'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei diabetici ho creduto opportuno estendere su questi pazienti le mie ricerche precedenti. A tale scopo ho studiato nei diabetici il comportamento della glicemia e della glicosuria in seguito ad iniezione intramuscolare di estratto paratiroideo, ed ho paragonato detta azione con quella di ormoni ipoglicemizzanti (insulina).

Anche per queste ricerche mi son servito, per i motivi detti nella mia precedente nota, di un preparato del commercio e cioè della « Sevparatirina » (S. A. Dott. Papay. Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno di Budapest) contenente in ogni fiala gr. 0,02 di estratto di paratiroide e soluzione fisiologica q. b. per c. c. 1,1.

A) *Azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico e sulla glicosuria nei diabetici.*

Ho eseguito queste ricerche su diabetici in generale di media gravità e quasi tutti glicosurici provenienti dal Servizio Antidiabetico, annesso alla Clinica, e nei quali in precedenza erano stati dosati più di una volta il tasso glicemico e la glicosuria. Tutti questi soggetti o non si erano mai curati o avevano sospeso tutte le cure da molto tempo. Non mi son servito di quei casi nei quali malattie intercorrenti o complicanze potevano influenzare i risultati.

Ai pazienti, analogamente a quanto avevo fatto per i soggetti normali, ho iniettato per via intramuscolare, al mattino ed a digiuno dalla sera (ore 18) precedente, un cm.c. di « Sevparatirina » ed ho dosato lo zucchero del sangue, prelevato direttamente dalle vene del gomito, prima dell'iniezione e dopo 15'; 30'; 1 h.; 2 h.; 3 h.; 4 h.; 5 h.

Durante tutto questo periodo di tempo il paziente è stato tenuto a letto, digiuno ed in assoluto riposo. Il dosaggio del tasso glicemico è stato eseguito sul plasma e col metodo di Folin e Wu.

Inoltre nei glicosurici ho eseguito il dosaggio dello zucchero nelle urine col metodo di Fehling prima della iniezione di « Sevparatirina » e dopo 1 h.; 2 h.; 3 h.; 4 h.; 5 h.

Ecco i risultati ottenuti:

(Non premetto ad ogni caso le notizie anamnestiche sia perchè non hanno per nessun caso importanza speciale, sia perchè non me ne servirò nella discussione dei risultati).

Caso I. — C. G., di a. 52.

Glicemia a digiuno: 1,86; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,96; dopo 30': 2,00; dopo 1 h.: 2,02; dopo 2 h.: 1,76; dopo 3 h.: 1,72; dopo 4 h.: 1,58; dopo 5 h.:1,32.

Abbassamento glicemico totale: 0,54; abbassamento glicemico percentuale: 29.
La glicosuria è stata sempre assente.

Caso II. — V. A., di a. 40.
Glicemia a digiuno: 2,10; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,12; dopo 30': 2,18; dopo 1 h.: 2,18; dopo 2 h.: 2; dopo 3 h.: 1,70; dopo 4 h.: 1,58; dopo 5 h: 1,16.
Abbassamento glicemico totale: 0,94; abbassamento glicemico percentuale: 44.
La glicosuria è stata sempre assente.

Caso III. — L. G., di a. 48.
Glicemia a digiuno: 2,88; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,72; dopo 30': 3; dopo 1 h.: 2,70; dopo 2 h.: 2,26; dopo 3 h.: 2,20; dopo 4 h.: 2,44; dopo 5 h.: 2,40.
Abbassamento glicemico totale: 0,68; abbassamento glicemico percentuale: 23.
L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo era: 12,40 ‰; dopo 1 h.: 10 ‰; dopo 2 h.: 7,35 ‰; dopo 3 h.: 3 ‰; dopo 4 h. e 5 h.: assente.

Caso IV. — C. D., di a. 52.
Glicemia a digiuno: 2,10; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 1,96; dopo 30': 1,96; dopo 1 h.: 1,92; dopo 2 h.: 1,75; dopo 3 h.: 1,78; dopo 4 h.: 1,82; dopo 5 h.: 1,57.
Abbassamento glicemico totale: 0,53; abbassamento glicemico percentuale: 25.
La glicosuria è stata sempre assente.

Caso V. — S. D., di a. 55.
Glicemia a digiuno: 2,84; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,72; dopo 30': 2,76; dopo 1 h.: 2,56; dopo 2 h.: 2,54; dopo 3 h.: 2,14; dopo 4 h.: 2,06; dopo 5 h.: 1,88.
Abbassamento glicemico totale: 0,96; abbassamento glicemico percentuale: 33.
L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: in tracce indosabili; nelle ore successive è stata sempre assente.

Caso VI. — O. V., di a. 68.
Glicemia a digiuno: 3,52; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 3,38; dopo 30': 3,22; dopo 1 h.: 3; dopo 2 h.: 3,26; dopo 3 h.: 2,78; dopo 4 h.: 2,54; dopo 5 h.: 2,42.
Abbassamento glicemico totale: 1,10; abbassamento glicemico percentuale: 33.
L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 40 ‰; dopo 1 h.: 28,68 ‰; dopo 2 h.: 31,24 ‰; dopo 3 h.: 23,80 ‰; dopo 4 h.: 23,80 ‰; dopo 5 h.: 20 ‰.

Caso VII. — D. B. L., di a. 50.
Glicemia a digiuno: 5,12; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 4,84; dopo 30': 4,76; dopo 1 h.: 4,44; dopo 2 h.: 4,20; dopo 3 h.: 3,90; dopo 4 h.: 4; dopo 5 h.: 3,44.
Abbassamento glicemico totale: 1,68; abbassamento glicemico percentuale: 32.
L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 44,44 ‰; dopo 1 h.: 33,32 ‰; dopo 2 h.: 29,40 ‰; dopo 3 h.: 27 ‰; dopo 4 h.: 27 ‰; dopo 5 h.. 25 ‰.

Caso VIII. — N. N., di a. 51.
Glicemia a digiuno: 3,40; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 3,60; dopo 30': 3,50; dopo 1 h.: 3,20; dopo 2 h.: 3; dopo 3 h.: 2,60; dopo 4 h.: 2,20; dopo 5 h.: 2,25.
Abbassamento glicemico totale: 1,20; abbassamento glicemico percentuale: 35.
L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 66 ‰; dopo 1 h.: 50 ‰; dopo 2 h.: 33,20 ‰; dopo 3 h.: 26,40 ‰; dopo 4 h.: 28,40 ‰; dopo 5 h.: 30,80 ‰.

Caso IX. — S. V., di a. 50.
Glicemia a digiuno: 2,50; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,34; dopo 30': 2,30; dopo 1 h.: 2,30; dopo 2 h.: 2,14; dopo 3 h.: 2,08; dopo 4 h.: 1,86; dopo 5 h.: 1,66.
Abbassamento glicemico totale: 0,84; abbassamento glicemico percentuale: 33.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 22,20 ‰; dopo 1 h.: 16,60 ‰; dopo 2 h.: 11,10 ‰; dopo 3 h.: 7,14 ‰; dopo 4 h.: 3,20 ‰; dopo 5 h.: tracce indosabili.

Caso X. — A. M., di a. 50.

Glicemia a digiuno: 2,28; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,28; dopo 30': 2,28; dopo 1 h.: 2,12; dopo 2 h.: 1,32; dopo 3 h.: 1,24; dopo 4 h.: 1,16; dopo 5 h.: 1,10.

Abbassamento glicemico totale: 1,18; abbassamento glicemico percentuale: 51.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: la glicosuria prima dell'iniezione di estratto paratiroideo era: 3,50 ‰; nelle ore successive è stata sempre assente.

Da queste ricerche risulta che l'estratto paratiroideo somministrato nella dose e nella maniera descritta sopra, produce costantemente nei soggetti diabetici di varia gravità un abbassamento netto del tasso glicemico a digiuno.

L'abbassamento del tasso glicemico, rispetto a quello iniziale (abbassamento glicemico totale), è oscillato infatti fra gr. 0,53 ‰ (caso 4°) e gr. 1,68 ‰ (caso 7°), l'abbassamento percentuale, sempre rispetto alla glicemia iniziale, è oscillato fra 23 (caso 3°) e 51 (caso 10°), ed inoltre in tutti i casi costantemente alla quinta ora il tasso glicemico è rimasto ancora molto al disotto di quello iniziale.

Il massimo dell'ipoglicemia infatti in otto casi (casi 1°, 2°, 4°, 5°, 6°, 7°, 9°, 10°) si è avuto alla quinta ora, in un caso (caso 8°) alla quarta, ed in un altro (caso 3°) alla terza ora.

In quasi tutti i casi (casi 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 8°) l'abbassamento del tasso glicemico non è stato regolarmente progressivo, come nei casi (casi 9° e 10°), ma ha presentato di tanto in tanto dei lievi innalzamenti con successivi abbassamenti, spesso ad ondate, meno frequenti e meno intensi però di quelli che avevo riscontrato nei soggetti normali. Anche qui evidentemente è da supporre che essi siano dovuti ad interventi di ormoni antagonistici.

Il comportamento del tasso glicemico in seguito ad iniezione di estratto paratiroideo nei soggetti diabetici non differisce quindi, salvo in qualche minimo particolare, dal comportamento che avevo osservato in precedenza nei soggetti normali.

Infatti sebbene l'abbassamento totale del tasso glicemico (differenza fra glicemia iniziale e glicemia minima) è oscillato fra gr. 0,11 ‰ e gr. 0,64 ‰ nei soggetti normali e fra gr. 0,53 ‰ e gr. 1,68 ‰ nei diabetici, l'abbassamento glicemico percentuale, che è poi il più importante, è oscillato tra 13 e 56 nei soggetti normali e fra 23 e 51 nei diabetici.

Sia nei soggetti normali sia nei diabetici il tasso glicemico ha presentato delle oscillazioni ad ondate, più evidenti e più frequenti nei primi che nei secondi.

L'unica differenza, di una certa importanza, è che nei diabetici l'abbassamento glicemico è stato sempre più duraturo che non nei soggetti normali.

Non mi dilungherò sul comportamento della glicosuria in seguito ad iniezione di estratto paratiroideo in quanto essa, come dimostrano chiaramente le cifre sopra riportate, ha seguito fedelmente il decorso della glicemia.

Risulta quindi dimostrato incontestabilmente il sicuro effetto ipoglicemizzante dell'estratto paratiroideo anche nei soggetti diabetici.

B) *Rapporti fra l'azione dell'estratto paratiroideo e l'azione dell'insulina sul tasso glicemico e sulla glicosuria nei diabetici.*

Per lo studio di questi rapporti ho eseguito su ogni diabetico cinque curve glicemiche: una dopo iniezione di 1 c. c. di « Sevparatirina »; una

dopo iniezione di 10 unità d'insulina (Bayer, Meister Lucius); una dopo iniezione di 1 c. c. di estratto paratiroideo e di 10 unità di insulina iniettate contemporaneamente (ma separatamente una per lato); una dopo iniezione prima di 1 c. c. di estratto paratiroideo e dopo un'ora di 10 unità d'insulina; ed una ultima dopo iniezione prima di 10 unità d'insulina e dopo un'ora di 1 c. c. di estratto paratiroideo (sempre una per ciascun lato).

Ognuna di queste prove è stata eseguita nelle medesime ore allo scopo di evitare l'influsso delle modificazioni orarie del tasso glicemico, inoltre ho creduto opportuno anche di fare intercedere qualche giorno di intervallo fra l'una e l'altra allo scopo di evitare eventuali interferenze negli effetti.

I soggetti in esame erano nelle stesse condizioni di quelli delle esperienze descritte nel gruppo precedente, inoltre durante tutto il tempo in cui erano sottoposti a queste ricerche non praticavano nè cure farmaceutiche, nè cure dietetiche.

Il sangue è stato prelevato sempre allo stesso modo delle esperienze riferite prima ed ai medesimi intervalli di tempo. Il dosaggio dello zucchero è stato eseguito sul plasma e col metodo di Folin e Wu.

Ho eseguito inoltre col metodo di Fehling, il dosaggio dello zucchero nelle urine emesse immediatamente prima dell'inizio della curva glicemica e dopo 1 h., 2 h., 3 h., 4 h., 5 h.

Ecco i risultati ottenuti (per maggiore chiarezza riporto qui, di nuovo, per ogni caso la curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo):

Caso I. — S. D., di a. 55.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 2,84; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,72; dopo 30': 2,76; dopo 1 h.: 2,56; dopo 2 h.: 2,54; dopo 3 h.: 2,14; dopo 4 h.: 2,07; dopo 5 h.: 1,88.

Abbassamento glicemico totale: 0,96; abbassamento glicemico percentuale: 33.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: presente in tracce indosabili all'inizio della prova, assente nelle ore successive.

Curva glicemica dopo iniezione di 10 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 2,42; dopo 15' dall'inizio di 10 unità di insulina: 2,42; dopo 30': 1,82; dopo 1 h.: 0,76; dopo 2 h.: 0,57; dopo 3 h.: 0,65; dopo 4 h.: 1,05; dopo 5 h.: 1,62 (1).

La glicosuria è stata sempre assente.

Curva glicemica dopo iniezione di 5 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 2,90; dopo 15' dall'iniezione di 5 unità d'insulina: 2,78; dopo 30': 2,58; dopo 1 h.: 2,08; dopo 2 h.: 1,46; dopo 3 h.: 1,30; dopo 4 h.: 1,30; dopo 5 h.: 1,54.

Abbassamento glicemico totale: 1,60; abbassamento glicemico percentuale 55.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: presente in tracce indosabili all'inizio della prova, assente nelle ore succesisve.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di estratto paratiroideo e di insulina.

Glicemia a digiuno: 3,26; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e di insulina: 3,18; dopo 30': 3,22; dopo 1 h.: 2,46; dopo 2 h.: 1,30; dopo 3 h.: 0,94; dopo 4 h.: 1,03; dopo 5 h.: 1,04.

---

(1) Alla seconda ora dopo l'iniezione d'insulina l'infermo ha avvertito notevole astenia, sudori profusi, vertigini. La quantità delle urine è stata inferiore a quella eliminata nella prova precedente. Si trattava quindi di una ipersensibilità verso l'insulina.

Per ovvie ragioni di opportunità nelle altre prove non ho somministrato contemporaneamente un cmc. di estratto paratiroideo e 10 unità di insulina; per cui ho eseguito una curva glicemica dopo iniezione di 5 unità d'insulina e nelle prove successive ho adoperato sempre questa stessa dose d''insulina.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo e di insulina la glicosuria era: 10 ‰; dopo 1 h.: 6,25 ‰; nelle ore successive: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina.

Glicemia a digiuno: 3,18; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 3,10; dopo 30': 2,88; dopo 1 h.: 2,76; s'inietta l'insulina; dopo un'altra ora: 1,50; dopo 3 h.: 0,53; dopo 4 h.: 0,89; dopo 5 h.: 0,95 (2).

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 3,33 ‰; dopo 1 h.: tracce indosabili; nelle ore successive: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 3,02; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 2,68; dopo 30': 2,54; dopo 1 h.: 1,88; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 1,14; dopo 3 h.: 1,20; dopo 4 h.: 1,20; dopo 5 h.: 1,56.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era 3,60 ‰; dopo 1 h.: tracce indosabili; nelle ore successive: assente.

Caso II. — O. V., di a. 68.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 3,52; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 3,38; dopo 30': 3,22; dopo 1 h.: 3; dopo 2 h.: 3,26; dopo 3 h.: 2,78; dopo 4 h.: 2,54; dopo 5 h.: 2,42.

Abbassamento glicemico totale: 1,10; abbassamento glicemico percentuale: 33.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 40 ‰; dopo 1 h.. 28,68 ‰; dopo 2 h.: 31,24 ‰; dopo 3 h.: 23,80 ‰; dopo 4 h.: 23,80 ‰; dopo 5 h.: 20 ‰.

Curva glicemica dopo iniezione di 10 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 3,52; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 3,26; dopo 30': 3,02; dopo 1 h.: 2,46; dopo 2 h.: 1,60; dopo 3 h.: 1,72; dopo 4 h.: 1,69; dopo 5 h.: 1,62.

Abbassamento glicemico totale: 1,92; abbassamento glicemico percentuale: 54:

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 40 ‰; dopo 1 h.: 40 ‰; dopo 2 h.: 23,24 ‰; dopo 3 h.: 10,52 ‰; dopo 4 h.: tracce indosabili; dopo 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 4,16; dopo 15' dall'iniezione di insulina e di estratto paratiroideo: 4,04; dopo 30': 3,32; dopo 1 h.: 2,26; dopo 2 h.: 1; dopo 3 h.: 1,29; dopo 4 h.: 1,56; dopo 5 h.: 1,73.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 43,20 ‰; dopo 1 h.: 43,20 ‰; dopo 2 h.: 23,80 ‰; dopo 3 h.: 3,50 ‰; dopo 4 h.: tracce indosabili; dopo 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina.

Glicemia a digiuno: 3,24; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,94; dopo 30': 2,94; dopo 1 h.: 2,82; s'inietta l'insulina; dopo un'altra ora: 3,14; dopo 3 h.: 2,78; dopo 4 h.: 2,46; dopo 5 h.: 2,38.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 43,20 ‰; dopo 1 h.: 43 ‰; dopo 2 h.: 40 ‰; dopo 3 h.: 31,24 ‰; dopo 4 h.: 10 ‰; dopo 5 h.: tracce indosabili.

Curva glicemica dopo iniezione prima di insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 3,60; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 3,52; dopo 30': 3,28; dopo 1 h.: 2,76; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 2,50; dopo 3 h.: 2,10; dopo 4 h.: 2; dopo 5 h.: 2.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di insulina la glicosuria era: 38,04 ‰; dopo 1 h.: 40 ‰; dopo 2 h.: 28,56 ‰; dopo 3 h.: 13,56 ‰; dopo 4 h. e 5 h.: tracce indosabili.

---

(2) Alla terza ora, quando la glicemia è discesa a 0,53 il soggetto ha presentato i noti sintomi di una ipoglicemia.

Caso III. — D. B. L., di a. 50.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 5,12; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 4,84; dopo 30': 4,76; dopo 1 h.: 4,44; dopo 2 h.: 4,20; dopo 3 h.: 3,90; dopo 4 h.: 4; dopo 5 h.: 3,44.

Abbassamento glicemico totale: 1,68; abbassamento glicemico percentuale: 32.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 44,44 ‰; dopo 1 h.: 33,32 ‰; dopo 2 h.: 29,40 ‰; dopo 3 h.: 27 ‰; dopo 4 h.: 27 ‰; dopo 5 h.: 25 ‰.

Curva glicemica dopo iniezione di 10 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 3,26; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 3,48; dopo 30': 3,36; dopo 1 h.: 2,90; dopo 2 h.: 1,86; dopo 3 h.: 1,34; dopo 4 h.: 1,25; dopo 5 h.: 1,25.

Abbassamento glicemico totale: 2,01; abbassamento glicemico percentuale: 61.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 33,32 ‰; dopo 1 h.: 25 ‰; dopo 2 h.: 3,22 ‰; dopo 3 h., 4 h., e 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di estratto paratiroideo e di insulina.

Glicemia a digiuno: 4,06; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e di insulina: 3,88; dopo 30': 3,88; dopo 1 h.: 3,42; dopo 2 h.: 2,66; dopo 3 h.: 2,26; dopo 4 h.: 1,77; dopo 5 h.: 1,40.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: la glicosuria prima dell'iniezione di estratto paratiroideo e di insulina era; 40 ‰; dopo 1 h.: 28,40 ‰; dopo 2 h.: 4,40 ‰; dopo 3 h., 4 h. e 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora d'insulina.

Glicemia a digiuno: 4,24; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 4,16; dopo 30': 4,04; dopo 1 h.: 4,12; s'inietta insulina; dopo un'altra ora: 3,70; dopo 3 h.: 2,96; dopo 4 h.: 1,92; dopo 5 h.: 1,29.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 50 ‰; dopo 1 h.: 40 ‰; dopo 2 h.: 25 ‰; dopo 3 h.: 2,50 ‰; dopo 4 h.: tracce indosabili; dopo 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 4,26; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 3,84; dopo 30': 3,90; dopo 1 h.: 3,56; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 2,16; dopo 3 h.: 1,03; dopo 4 h.: 1,09; dopo 5 h.: 1,38.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 40 ‰; dopo 1 h.: 28,40 ‰; dopo 2 h.: 2,50 ‰; dopo 3 h. e 4 h.: tracce indosabili; dopo 5 h.: assente.

Caso IV. — N. N., di a. 51.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 3,40; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 3,60; dopo 30': 3,50; dopo 1 h.: 3,20; dopo 2 h.: 3; dopo 3 h.: 2,60; dopo 4 h.: 2,20; dopo 5 h.: 2,25.

Abbassamento glicemico totale: 1,20; abbassamento glicemico percentuale: 35.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 66 ‰; dopo 1 h.: 50 ‰; dopo 2 h.: 33,20 ‰; dopo 3 h.: 26,40 ‰; dopo 4 h.: 28,40 ‰; dopo 5 h.: 30,80 ‰.

L'acetone è stato sempre assente.

Curva glicemica dopo iniezione di 10 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 4,40; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 4; dopo 30': 4,40; dopo 1 h.: 4; dopo 2 h.: 3,40; dopo 3 h.: 2,40; dopo 4 h.: 2,20; dopo 5 h.: 1,80.

Abbassamento glicemico totale: 2,60; abbassamento glicemico percentuale: 59.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 100 ‰; dopo 1 h. 62,50 ‰; dopo 2 h. 55,50 ‰; dopo 3 h. 52,50 ‰; dopo 4 h. 45,45 ‰; dopo 5 h. 33,30 ‰.

L'acetone era presente in piccole quantità prima dell'iniezione di insulina e dopo la prima ora; nelle ore successive era assente.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di estratto paratiroideo e d'insulina.

Glicemia a digiuno: 4,64; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e d'insu-

lina: 4,84; dopo 30': 4,32; dopo 1 h.: 3,86; dopo 2 h.: 3,04; dopo 3 h.: 2,50; dopo 4 h.: 2,30; dopo 5 h.: 2,12.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo e d'insulina la glicosuria era: 83,33 ‰; dopo 1 h.: 83,33 ‰; dopo 2 h.: 71,42 ‰; dopo 3 h.: 62,50 ‰; dopo 4 h.: 35,71 ‰; dopo 5 h.: 25 ‰.

L'acetone è stato sempre assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora d'insulina.

Glicemia a digiuno: 4,44; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 4,24; dopo 30': 4,44; dopo 1 h.: 4,32; s'inietta insulina; dopo un'altra ora: 3,24; dopo 3 h.: 2,46; dopo 4 h.: 2,28; dopo 5 h.: 2,02.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 71,40 ‰; dopo 1 h.: 62,50 ‰; dopo 2 h.: 50 ‰; dopo 3 h.: 39,10 ‰; dopo 4 h.: 55,50 ‰; dopo 5 h.: 41,10 ‰.

L'acetone è stato sempre assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima d'insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 3,82; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 3,86; dopo 30': 3,46; dopo 1 h.: 3,32; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 2,60; dopo 3 h.: 1,86; dopo 4 h.: 1,70; dopo 5 h.: 1,40.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 66,40 ‰; dopo 1 h.: 56,80 ‰; dopo 2 h.: 50 ‰; dopo 3 h.: 45,25 ‰; dopo 4 h.: 30,75 ‰; dopo 5 h.: 25 ‰.

L'acetone è stato sempre assente.

CASO V. — S. V., di a. 50.

Curva glicemica dopo iniezione di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 2,50; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,34; dopo 30': 2,30; dopo 1 h.: 2,30; dopo 2 h.: 2,14; dopo 3 h.: 2,08; dopo 4 h.: 1,86; dopo 5 h.: 1,66.

Abbassamento glicemico totale: 0,84; abbassamento glicemico percentuale: 33.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 22,20 ‰; dopo 1 h.: 16,60 ‰; dopo 2 h.: 11,10 ‰; dopo 3 h.: 7,14 ‰; dopo 4 h.: 3,20 ‰; dopo 5 h.: tracce indosabili.

Curva glicemica dopo iniezione di 10 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 2,34; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 2,10; dopo 30': 1,84; dopo 1 h.: 1,16; dopo 2 h.: 0,30; dopo 3 h.: 0,62; dopo 4 h.: 0,37; dopo 5 h.: 0,88 (1).

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 8,33 ‰; dopo 1 h.: 4,50 ‰; dopo 2 h.: tracce indosabili; nelle ore successive: assente.

Curva glicemica dopo iniezione di 5 unità d'insulina.

Glicemia a digiuno: 2,40; dopo 15' dall'iniezione di 5 unità d'insulina: 2,26; dopo 30': 2,10; dopo 1 h.: 1,94; dopo 2 h.: 1,30; dopo 3 h.: 1,07; dopo 4 h.: 1; dopo 5 h.: 0,96.

Abbassamento glicemico totale: 1,44, abbassamento glicemico percentuale: 60.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 15,60 ‰; dopo 1 h.: 14,10 ‰; dopo 2 h.: 2,50 ‰; nelle ore successive era: assente.

Curva glicemica dopo iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 1,98; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo e di insu-

---

(1) Alla seconda ora dopo l'iniezione di 10 unità d'insulina l'infermo ha avvertito una notevole astenia.

Anche in questo soggetto, come in quello del caso 1°, si trattava di una notevole ipersensibilità all'azione dell'insulina; entrambi questi due casi sono stati oggetti di una nota in corso di pubblicazione.

Per ovvie ragioni non ho creduto opportuno anche in questo caso di iniettare contemporaneamente 10 unità d'insulina ed estratto paratiroideo; per cui ho eseguito una curva glicemica dopo iniezione di 5 unità d'insulina e nelle prove successive ho adoperato sempre questa stessa dose di insulina.

lina 1,84; dopo 30': 1,74; dopo 1 h.: 1,60; dopo 2 h.: 1,10; dopo 3 h.: 0,83; dopo 4 h.: 0,71; dopo 5 h.: 0,88.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo e di insulina la glicosuria era: 8,33 ‰; dopo 1 h. e 2 h.: tracce indosabili; dopo 3 h., 4 h. e 5 h.: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora d'insulina.

Glicemia a digiuno: 2,22; dopo 15' dall'iniezione di estratto paratiroideo: 2,16; dopo 30': 2,14; dopo 1 h.: 2,10; s'inietta insulina; dopo un'altra ora: 1,28; dopo 3 h.: 0,90; dopo 4 h.: 0,69; dopo 5 h.: 0,74.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione di estratto paratiroideo la glicosuria era: 9,40 ‰; dopo 1 h.: 10,80 ‰, dopo 2 h.: tracce indosabili; nelle ore successive: assente.

Curva glicemica dopo iniezione prima d'insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo.

Glicemia a digiuno: 2,16; dopo 15' dall'iniezione di insulina: 2, dopo 30': 1,80; dopo 1 h.: 1,28; s'inietta estratto paratiroideo; dopo un'altra ora: 1; dopo 3 h.: 1,16; dopo 4 h.; 1,29; dopo 5 h.: 1,38.

L'andamento della glicosuria è stato il seguente: prima dell'iniezione d'insulina la glicosuria era: 11,10 ‰; dopo 1 h.: 8,30 ‰; nelle ore successive: assente.

I risultati di quest'ultimo gruppo di ricerche sui diabetici non sono completamente concordi a differenza di quelli del gruppo precedente.

Paragonando l'abbassamento del tasso glicemico prodotto dall'estratto paratiroideo con quello prodotto dall'insulina, risulta che il primo è stato in tutti i casi concordemente inferiore al secondo. Infatti mentre l'abbassamento del tasso glicemico, rispetto a quello iniziale, determinato dall'estratto paratiroideo è oscillato, come abbiamo visto precedentemente, fra gr. 0,53 ‰ e gr. 1,68 ‰, l'abbassamento prodotto dall'insulina è oscillato invece fra gr. 1,44 ‰ e gr. 2,60 ‰; analogamente l'abbassamento percentuale determinato dall'estratto paratiroideo è oscillato fra 23 e 51 mentre quello determinato dall'insulina è oscillato fra 54 e 61.

Sia per queste considerazioni fatte adesso, che per quelle che farò più innanzi, quando prendo in considerazione gli effetti dell'insulina mi riferisco nei casi I e V soltanto ai valore ottenuti dopo 5 unità di insulina.

Non perfettamente concordi sono invece i risultati ottenuti dopo iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo. Infatti nei casi I, II, III l'abbassamento glicemico prodotto dall'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo è stato maggiore di quello determinato dall'iniezione della stessa dose di insulina, in questi tre casi insomma si sarebbero sommati gli effetti dei due ormoni.

Nel caso IV invece l'abbassamento glicemico determinato dall'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo è stato identico a quello determinato dalla sola insulina; mentre nel caso V, l'abbassamento glicemico determinato dall'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo è stato, sia pure di poco, inferiore a quello determinato dall'iniezione della sola insulina alla stessa dose.

Esaminiamo adesso i risultati ottenuti iniettando prima estratto paratiroideo e dopo un'ora insulina e paragoniamoli agli altri.

Nei casi I e V l'abbassamento glicemico determinato dall'iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina è stato molto più notevole sia di quello determinato da 5 unità d'insulina (e nel caso I anche di quello determinato da 10 unità), sia di quello determinato da insulina ed estratto paratiroideo iniettati contemporaneamente.

Nel caso II invece l'abbassamento glicemico determinato dalla iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina è stato, al contrario, minore sia dell'abbassamento determinato dalla sola insulina, sia di quello determinato dalla iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo.

Nel caso III l'abbassamento glicemico determinato dall'iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina è stato pressochè uguale a quello determinato dall'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo e quindi, per quanto ho detto più sopra, maggiore di quello determinato dalla sola insulina.

Nel caso IV l'abbassamento glicemico determinato dalla iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina è stato pressochè uguale sia a quello determinato dall'iniezione di sola insulina, sia a quello determinato dalla iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo.

Esaminiamo infine i risultati ottenuti iniettando prima insulina e dopo un'ora estratto paratiroideo.

Nel caso I l'abbassamento del tasso glicemico determinato dall'iniezione prima di insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo è stato maggiore di quello determinato dalla sola insulina, ma inferiore sia a quello determinato dall'insulina e dall'estratto paratiroideo iniettati contemporaneamente, sia a quello determinato dall'iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora di insulina.

Nel caso II l'abbassamento del tasso glicemico determinato dall'iniezione prima di insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo è stato minore sia di quello determinato dall'iniezione di sola insulina sia di quello determinato dall'iniezione di insulina e di estratto paratiroideo contemporaneamente, ed è stato invece pressochè uguale a quello determinato dall'iniezione di estratto paratiroideo prima e di insulina dopo un'ora.

Nel caso III l'abbassamento del tasso glicemico determinato dall'iniezione d'insulina prima e di estratto paratiroideo dopo un'ora è stato maggiore sia di quello determinato dall'iniezione di sola insulina, sia di quello determinato dall'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo, sia di quello determinato dall'iniezione di estratto paratiroideo prima e di insulina dopo un'ora.

Nel caso IV l'abbassamento del tasso glicemico, determinato dall'iniezione di insulina prima e di estratto paratiroideo dopo un'ora, è stato pressochè uguale sia a quello determinato dall'iniezione di sola insulina, sia a quello determinato dal'iniezione contemporanea di insulina e di estratto paratiroideo, sia a quello determinato dall'iniezione di estratto paratiroideo prima e di insulina dopo un'ora.

Nel caso V infine l'abbassamento del tasso glicemico determinato dall'iniezione prima d'insulina e dopo un'ora di estratto paratiroideo è stato leggermente inferiore a quello determinato dalla sola insulina, e discretamente inferiore sia a quello determinato dall'iniezione contemporanea d'insulina e di estratto paratiroideo, sia a quello determinato dall'iniezione prima di estratto paratiroideo e dopo un'ora d'insulina.

Anche per questo gruppo di ricerche non mi dilungherò nel prendere in considerazione le variazioni della glicosuria, in quanto esse hanno seguito fedelmente l'andamento della glicemia, ed infatti sono state da me studiate, direi quasi unicamente, per completezza d'indagine.

Concludendo, da questo gruppo di ricerche risulta che l'abbassamento del tasso glicemico determinato dall'estratto paratiroideo è stato modicamente inferiore a quello determinato dall'insulina, e che quando si sono iniettati ambedue gli ormoni, sia contemporaneamente, sia prima l'uno e dopo un'ora l'altro, sia viceversa, a volte si è avuto un rinforzo dell'azione ipoglicemizzante dell'insulina, a volte l'azione di questa non ha subito modificazioni degne di nota, raramente è stata appena inibita.

Conclusioni.

Dalle mie ricerche sui rapporti tra le paratiroidi ed il ricambio degli idrati di carbonio sia nei soggetti normali che nei diabetici risulta quindi che:

I. Nei soggetti normali:

a) l'estratto paratiroideo abbassa il tasso glicemico a digiuno;

b) l'estratto paratiroideo aumenta la tolleranza verso gli idrati di carbonio;

c) l'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico, studiata comparativamente a quella dell'adrenalina, ha in generale un comportamento quasi analogo a quello dell'insulina.

II. Nei diabetici:

a) l'estratto paratiroideo abbassa il tasso glicemico e la glicosuria a digiuno;

b) l'estratto paratiroideo somministrato insieme all'insulina a volte rinforza l'azione ipoglicemizzante di quest'ultima, a volte quasi non la modifica, a volte appena lievemente l'inibisce.

Non cade dubbio alcuno quindi sulla sicura azione insulino-simile dell'estratto paratiroideo tanto nei soggetti normali quanto nei diabetici.

Riguardo al meccanismo d'azione dell'estratto paratiroideo non posso che ricordare l'ipotesi ammessa nei riguardi dei soggetti normali, in quanto essa viene anche confermata dai risultati ottenuti nei diabetici e cioè che possiamo presumere che esso agisca attraverso il sistema parasimpatico dato che le paratiroidi con il pancreas ed altre ghiandole a secrezione interna fanno parte del gruppo di ghiandole endocrino-parasimpatiche che presiedono ai processi anabolici.

Non è facile poter precisare maggiormente il meccanismo d'azione dell'estratto paratiroideo apparentemente insulino-simile e che può esplicare la sua proprietà ipoglicemizzante attraverso il pancreas stimolandone la secrezione interna oppure attraverso i surreni inibendone o compensandone la secrezione adrenalinica. Forse le maggiori probabilità sono a favore della prima ipotesi.

Infatti Seelig e Zunz e La Barre hanno visto che nei cani spancreati e nei diabetici gravi l'estratto paratiroideo non produce modificazioni apprezzabili del tasso glicemico, ed inoltre che se viene impedito il passaggio dell'increto surrenalico nel circolo generale l'effetto ipoglicemizzante dell'estratto paratiroideo è più evidente. Infine anche dalle mie ricerche risulta che l'estratto paratiroideo ha una azione simile a quella dell'insulina, per cui io credo che si possa supporre che detto estratto agisca con un meccanismo essenzialmente pancreatico.

È vera, nei riguardi della seconda ipotesi cioè di un'azione antagonista all'adrenalina, che sia Seelig che io abbiamo ottenuto in qualche caso una neutralizzazione parziale dell'iperglicemia adrenalinica da parte dell'estratto

paratiroideo, ma io ritengo che questo possa rientrare benissimo nel concetto di un'azione insulino-simile o di un meccanismo d'azione pancreatica.

Non prendo in considerazione l'ipotesi di Pescatori e Bernabeo, secondo i quali in seguito ad iperparatormonemia provocata si ha iperplasia della surrenale e poi, come compenso, una iperplasia insulare, perchè le loro condizioni sperimentali sono diversissime dalle mie per cui non è possibile, a mio parere, nessun paragone o rapporto.

Di sicuro, posso dire soltanto, che esiste, tanto nei soggetti normali quanto nei diabetici, una collaborazione funzionale fra le paratiroidi ed il pancreas nei riguardi del metabolismo degli idrati di carbonio.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato l'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico e sulla glicosuria nei soggetti diabetici di varia gravità. Egli ha ottenuto in seguito alla somministrazione intramuscolare di detto estratto in tutti i casi (10) esaminati un netto effetto ipoglicemizzante, leggermente inferiore a quello determinato dall'insulina.

In cinque diabetici ha studiato anche l'andamento del tasso glicemico e della glicosuria sia iniettando contemporaneamente estratto paratiroideo ed insulina, sia prima l'uno e dopo un'ora l'altra, sia viceversa ed ha visto che a volte l'estratto paratiroideo ha rinforzato l'azione ipoglicemizzante dell'insulina, a volte non l'ha quasi modificata, a volte l'ha soltanto lievemente inibita.

Egli ritiene quindi che anche nei diabetici l'estratto paratiroideo ha un'azione insulino-simile e quindi si può ammettere l'esistenza di una collaborazione funzionale fra paratiroidi e pancreas nei riguardi del metabolismo degli idrati di carbonio.

BIBLIOGRAFIA.

1) Bastai P. e Dogliotti G. C. *Antagonismo funzionale fra pancreas insulare e paratiroidi a proposito dell'endoarterite diabetica.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1933, III, II.

2) Id. Id. *Effetti immediati della paratiroidectomia parziale nella endoarterite obliterante giovanile (m. di Bürger) e nell'endoarterite diabetica. Contributo alla conoscenza della fisiopatologia delle paratiroidi.* Boll. e Mem. Soc. Piem. Chir., 1933, III, 7.

3) Id. Id. *Sulla funzione paratiroidea: le paratiroidi considerate come organo regolatore del sistema nervoso vegetativo e dell'eccitabilità simpatica.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1933, VIII, 3.

4) Id. Id. *Ancora sulla fisiopatologia delle paratiroidi e sull'azione fisiologica del calcio. Risposta al Prof. E. Pesci.* Boll. e Mem. Soc. Piem. Chir., 1933.

5) Id. Id. *Hyperparathyroïdie et syndromes angiospastiques. Resultat de la parathyroïdectomie partielle dans l'endoartérite du type Buerger et dans l'endoartérite diabetique; contribution clinique et interprétation physiopathogénique.* Presse Médicale, 1934, n. 90, p. 1766.

6) Donati M. *Malattie da lesioni delle paratiroidi.* Relazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.

7) Ferrannini A. *L'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali e nei diabetici (nota preventiva)* Boll. dell'Accad. Pugliese di Scienze, 1933.

8) Id. *L'azione dell'estratto paratiroideo sul tasso glicemico nei soggetti normali e nei diabetici (nota preventiva).* Comunicazione al XXXIX Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pavia, 1933.

9) Id. *Paratiroidi e ricambio degli idrati di carbonio.* Nota I. *L'azione dell'estratto paratiroideo sul ricambio degli idrati di carbonio nei soggetti normali.* Policlinico. Sez. Medica, 1935.

10) FORREST W. D. *Parathyroids and pancreas*. Brit. Med. Journ., 1923, II, 916.
11) FUMAGALLI R. *Paratiroide e pancreas*. Comunicazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.
12) HETÉNYI G. *Innersektretorische Beeinflussbarkeit der renalen Glykosurie*. Klin. Woch., 1932, 153-154.
13) HOCT S. *Le seuil rénal pour le glucose et la parathormone*. Communication au LVI[e] Congrès de l'Association Française pour l'avancement des Sciences, Bruxelles, 1932; Presse Médicale, 1932, 2, 1700.
14) KYLIN E. *Über den Kalkumsatz bei Diabetes mellitus*. Acta med. Scandinav., 1927, 66, 197-206; Zentralbl. f. d. g. inn. Med., 1927, 46, 813.
15) PESCATORI F. e BERNABEO E. *Paratiroidi ed apparato insulare nella patologia del sistema vascolare*. Comunicazione al XL Congresso della Società Italiana di Chirurgia, Pavia, 1933.
16) ID. ID. *Lesioni anatomiche da paratormone*. Pathologica, 1934, XXVI.
17) PESCI E. *Endoarterite diabetica e paratiroidi*. Boll. e Mem. Soc. Piem. Chir., 1933, III, 10.
18) ID. *Ancora sul preteso iperparatiroidismo nel diabete*. Ibid., 1933, III, 12.
19) SEELIG S. *Epithelkörperchenwirkung, Pancreas und Blutzuckerregulation*. Zeitschr. f. d. ges. exper. med., 1931, 78, 796-802.
20) SISTO P. *Malattie da lesioni delle paratiroidi*. Relazione al XXXIX Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Pavia, 1933.
21) STRAUSS H. *Kohlenhydratstoffwechsel und innere Sekretion*. Halle a. S.: Carl Machold, 1927.
22) ZUNZ E. et LA BARRE J. *Action de l'extrait parathyroïdien sur l'insulino-sécrétion*. C. R. Soc. de Biol., 1933, CXII, 1544.
23) ID. ID. *Contributions à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancreas. XII. Action de l'hormone parathyroïdienne sur l'insulino-sécrétion*. Arch. Inter. de Physiol., 1933, fasc. 2.

IV.

ISTITUTO DI SEMEIOTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. G. BASTIANELLI.

Prove di funzionalità epatica con carico di aminoacidi.

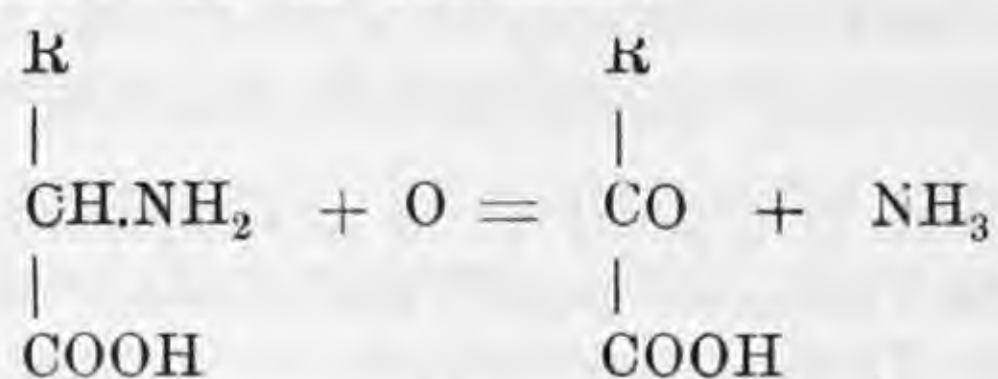
DOTT. GIUSEPPE LAZZARO, aiuto. DOTT. GAETANO MAROTTA, assistente.

I risultati delle recenti ricerche di Krebs sul ricambio degli aminoacidi e di Krebs e Henseleit sulla formazione dell'urea sono essenziali per la valutazione dei risultati delle prove di funzionalità epatica dopo carico proteico e dopo carico con aminoacidi.

Come è noto, si ritiene oggi che gli aminoacidi assorbiti dall'intestino sono in parte adoperati per i processi sintetici (costruzione di proteine cellulari ecc.), in parte elaborati dall'organismo per scopi energetici, una piccola quota è eliminata inalterata nelle urine. Si ammette che il residuo privo di N di una parte degli aminoacidi desaminati è trasformato in glucosio e immagazzinato come glicogeno o è trasformato in grassi.

Le ricerche di Krebs, con sezioni di tessuto sopravvivente secondo il metodo di Warburg, hanno confermato quelle di Neubauer, dimostrando che la desaminazione degli aminoacidi, cioè il distacco del gruppo NH_2 in forma

di ammoniaca, avviene sempre per via ossidativa, con formazione dei chetoacidi corrispondenti, secondo lo schema:

$$\begin{array}{ccccc} R & & R & & \\ | & & | & & \\ CH.NH_2 & + O = & CO & + & NH_3 \\ | & & | & & \\ COOH & & COOH & & \end{array}$$

La desaminazione per via ossidativa è stata dimostrata per tutti gli α-aminoacidi alifatici, che passano negli α- chetoacidi corrispondenti e anche per gli aminoacidi aromatici.

Per lungo tempo si è ritenuto che il fegato fosse l'organo principale in cui avviene la desaminazione degli aminoacidi, specialmente in base a numerose ricerche sulla formazione dell'urea nel fegato sopravvivente (Neubauer, Salaskin e Löffler, Schröder e altri) e alle osservazioni di Mann, Magath e altri nei cani epatectomizzati.

Krebs, studiando il ricambio degli aminoacidi con sezioni di tessuto sopravvivente (metodo Warburg) trovò che oltre il fegato anche i reni sono capaci di desaminare gli aminoacidi con grande rapidità. Il rene dei ratti forma dagli aminoacidi fino al 4 % del suo peso secco per ora in ammoniaca. Quasi tutti gli aminoacidi studiati erano desaminati nel rene più rapidamente che nel fegato (per alcuni aminoacidi, come ornitina, lisina, acido asparaginico, la rapidità di desaminazione nel rene, riferita all'unità di peso era anche 10-20 volte maggiore che nel fegato). Lo stesso è stato trovato con reni umani (materiale di operazione). Secondo Krebs i reni umani possono formare dagli aminoacidi per milligrammo di peso secco e ora fino a cmm. 5=mg. 0,0038 di ammoniaca. Gli aminoacidi sono, quindi, nei reni le sostanze madri dell'ammoniaca. Gli altri tessuti, a parte il fegato e i reni, mostrano dopo aggiunta di aminoacidi solo minimo aumento della formazione di ammoniaca. In queste ricerche la formazione di ammoniaca è stata per lo più minore del consumo di N aminico. Questo significa che il tessuto non desaminizza una parte degli aminoacidi trasformati, ma la trasforma in altre combinazioni azotate, in cui l'N non si trova più come N aminico.

Come è noto, parte dell'ammoniaca formata nei reni è, secondo i bisogni dell'organismo, eliminata nell'urina, una piccola parte attraverso la vena renale passa in circolo (il sangue della vena renale ha un contenuto in ammoniaca maggiore del sangue dell'arteria; Nash e Benedict e altri). L'ammoniaca proveniente dai reni e quella proveniente dall'intestino è trasportata con il sangue, principalmente in forma di carbonato di ammonio, al fegato, che la trasforma in urea insieme all'ammoniaca, che si forma nel ricambio intermedio e nel fegato stesso per la desaminazione degli aminoacidi.

Le ricerche di Krebs e Henseleit hanno spiegato il meccanismo chimico della sintesi di urea nel fegato. Questi AA. con il metodo di Warburg hanno veduto che sezioni di fegato sopravvivente formano in vitro urea da ammoniaca. La sintesi di urea avviene, secondo queste ricerche, per addizione di acido carbonico e ammoniaca all'ornitina con formazione di citrullina (reazione 1); alla citrullina si addiziona, con eliminazione di una molecola di acqua, un'altra molecola di ammoniaca, per cui si forma arginina (reazione 2); la terza reazione è la scissione dell'arginina, per azione dell'arginasi, in ornitina e urea. L'arginasi è un fermento, che si trova nel fegato e in molti altri organi ed era già nota la scissione dell'arginina in ornitina e urea per azione dell'arginasi e questo era già ritenuto un metodo sicuro, ma molto

modesto, di formazione di urea nell'organismo. Ricerche con perfusione di arginina attraverso il fegato isolato avevano dimostrato la formazione di urea. I risultati delle osservazioni di Krebs e Henseleit fanno comprendere la grande diffusione, prima non spiegabile, di questo fermento nell'organismo animale.

Inoltre queste ricerche hanno confermato la genesi epatica dell'urea, in quanto il fegato è stato il solo organo, in cui si è potuta dimostrare una sintesi misurabile di urea.

Queste ricerche sono molto importanti dal punto di vista delle prove di funzionalità epatica, principalmente perchè hanno dimostrato che il fegato non è il solo organo in cui avviene la desaminazione degli aminoacidi.

Nella valutazione dei risultati delle prove di funzionalità dopo carico proteico o carico con aminoacidi è questo un punto, che deve essere sempre tenuto in considerazione.

Le numerose ricerche sulle variazioni del contenuto in aminoacidi del sangue e dell'urina nelle diverse malattie del fegato hanno mostrato che queste si verificano praticamente solo nelle alterazioni diffuse e estese dell'organo e neppure in modo costante. Becher e Herrmann riferiscono di avere più volte osservato casi di cirrosi del fegato con segni clinici di grave insufficienza epatica senza aumento dell'N aminico del sangue. Anche nelle atrofie giallo-acute vi sono casi, benchè rari, in cui manca l'aumento dell'N aminico libero e combinato.

Le ricerche sul comportamento degli aminoacidi nel sangue e nelle urine dopo somministrazione orale e parenterale di aminoacidi e dopo carico proteico, come prove di funzionalità epatica, hanno portato a risultati non concordi. Witts, che ha studiato le variazioni dell'N aminico e dell'urea del sangue dopo somministrazione orale di glicocolla e di caseina, è venuto alla conclusione che « le prove basate sulle modificazioni dell'N aminico e della urea del sangue dopo ingestione di proteine e di aminoacidi non hanno valore nella diagnosi delle malattie epatiche ».

La letteratura sull'argomento è molto estesa e numerose sono le prove consigliate; tra le più moderne è la così detta Gelatine-Wasserbelastung di Mancke e Rohr della Clinica di Morawitz, sui cui risultati hanno riferito recentemente Kämmerer e Hellmann, Oliva e Pescarmona e altri.

È stato anche molto studiato il comportamento degli aminoacidi, iniettati per via endovenosa. Era già noto dalle ricerche di Van Slyke e Meyer e di Luck che gli aminoacidi iniettati per via endovenosa o assorbiti con grande rapidità, dando per bocca proteine già digerite, sono concentrati subito nei tessuti. 12 gr. di alanina, sciolti in 400 cc. di acqua furono iniettati nelle vene di un cane del peso di 14 kg.: durata dell'iniezione 5 minuti. 5 minuti dopo l'iniezione si trovò in circolo solo gr. 1,5 e dopo 35 minuti meno di 0,5 gr. Durante questo tempo si trovarono nella vescica urinaria solo gr. 1,5. Dei 12 grammi iniettati circa 10 furono, quindi, allontanati dalla circolazione e presi dai tessuti. Van Slyke e Meyer dimostrarono che questi aminoacidi erano semplicemente assorbiti dal sangue e trattenuti temporaneamente dai tessuti. Nei cani vi è nei muscoli un limite di saturazione quasi definito, equivalente circa a un contenuto di 80 mg. di N aminico per 100 gr. di tessuto, che costituisce un aumento sopra il minimo di 50 a 100 %. La capacità del fegato è molto maggiore; il punto di saturazione può essere anche il doppio di quello dei muscoli. Anche i reni hanno una capacità di assorbimento maggiore dei muscoli.

Becher e Herrmann, iniettando fino a mg. 60 di glicocolla per kg. di peso corporeo, osservarono che l'aumento dell'N aminico del sangue è minimo e già dopo 1/2-1 ora non è più dimostrabile. Queste ricerche confermano quelle di altri Autori.

Bufano, che si è molto occupato delle curve aminoacidemiche ha pubblicato nel 1928 e poi nel 1933 i risultati delle sue osservazioni sul comportamento nelle malattie del fegato della glicocolla iniettata per via endovenosa. Nei soggetti digiuni e dopo il riposo della notte l'A. ha iniettato nelle vene 10 cc. di una soluzione di glicocolla al 12 %. Prima e 15, 30, 60 minuti dopo l'iniezione ha determinato il contenuto del sangue in N aminico. Nei normali l'A. ha osservato il rapido abbassarsi dell'N aminico dopo l'iniezione; si hanno in alcuni curve, che scendono subito molto al disotto del livello iniziale per restare alla fine della prova sempre basse e con lievissima tendenza a risalire. In alcune malattie del fegato (cirrosi, neoplasmi, sifilide, ittero infettivo ecc.) ha osservato dopo l'abbassamento iniziale di nuovo un aumento dell'N aminico del sangue, in casi di più grave insufficienza del fegato le curve sono fino dall'inizio ascendenti e possono mantenersi ad un livello più alto sino alla fine della prova.

Bufano richiama l'attenzione che nell'osservazione delle curve così ottenute la cifra che ha maggiore, se non assoluto valore per la valutazione della funzionalità epatica è l'ultima, cioè quella ottenuta dopo un'ora dalla iniezione endovenosa di glicocolla. Questa ultima cifra è determinata dalla attività del fegato e non è influenzata dal potere assorbente dei muscoli sulla glicocolla iniettata.

Recentemente Hoesch e Sievert hanno studiato in normali e in malati di fegato il comportamento dell'N aminico libero e combinato e dell'urea del sangue dopo iniezione endovenosa di 1 gr. di glicocolla in soluzione al 10 %. Questi Autori hanno osservato nei sani alla fine della prima ora e durante la seconda ora dopo l'iniezione di aminoacidi frequentemente aumento del contenuto di urea del sangue fino al 60 %. L'N aminico libero (metodo di Becher) dopo l'aumento, che si osserva nei primi minuti dopo l'iniezione, raggiunge dopo 20 minuti nuovamente il suo livello iniziale e vi si mantiene. Nei malati di fegato il comportamento è diverso. Può mancare l'aumento di urea e l'N aminico libero aumenta molto nel sangue e l'aumento spesso si mantiene più di due ore.

Da altri Autori erano state già osservate variazioni del contenuto di urea del sangue dopo carico proteico e dopo somministrazione di aminoacidi per bocca. Tra gli altri Van Slyke, Cullen e Mc Lean hanno veduto nei cani che l'urea del sangue comincia ad aumentare già dopo 20 minuti da un pasto di carne e quasi subito che il chimo giunge nell'intestino e comincia ad essere assorbito. Mitchell e Hamilton hanno criticato l'interpretazione dei risultati sperimentali ottenuti da questi Autori, facendo notare che in questo caso non è stata considerata la formazione di urea dal fegato dai sali di ammonio, che derivano dall'idrolisi delle proteine nello stomaco e intestino: con tutta probabilità durante la digestione gastrica delle proteine sono liberate solo quantità trascurabili di aminoacidi, mentre che l'ammoniaca è uno dei prodotti della digestione peptica ed è prodotta in quantità considerevoli per la maggior parte delle proteine. È quindi più probabile che l'urea formata dal fegato immediatamente dopo che il chimo giunge nel duodeno derivi dai sali di ammonio piuttosto che dagli aminoacidi.

Le osservazioni di Folin e Berglund e di Witts hanno mostrato nell'uomo

che l'N aminico del sangue dopo un pasto di proteine aumenta di 2 a 6 mg % e raggiunge un massimo circa in 2 ore, mentre che la formazione di urea dura più a lungo e il massimo del contenuto di urea si osserva in genere più tardi del massimo di N aminico.

Sulle variazioni del contenuto del sangue in ammoniaca dopo iniezione di aminoacidi vi sono solo ricerche sugli animali. Bornstein e Roese in ricerche sulla formazione dell'ammoniaca da aminoacidi in organi sopravviventi hanno veduto nelle prove di perfusione del fegato che se si aggiunge glicocolla al sangue di perfusione l'ammoniaca aumenta fino al quadruplo del suo valore iniziale.

Successivamente Bornstein ha veduto nei cani che dopo iniezione endovenosa di aminoacidi (glicocolla, alanina, asparagina) il contenuto del sangue in ammoniaca aumenta considerevolmente in pochi minuti. Poco più tardi aumenta l'urea del sangue. Dopo somministrazione di aminoacidi per bocca la curva dell'aumento di ammoniaca e di urea è molto più piatta e ritardata di circa un'ora. Anche dopo nutrizione carnea si osservano variazioni analoghe dell'ammoniaca e dell'urea del sangue, che compaiono in media dopo 4-5 ore. Furono iniettati per via endovenosa da 0,5 a 1 gr. di glicocolla e alanina per kg. di peso corporeo. Il massimo di ammoniaca è stato raggiunto in media dopo un'ora dall'iniezione, mentre il massimo di urea è stato osservato in media tra la seconda e la terza ora. Il contenuto di aminoacidi del sangue si abbassa più o meno rapidamente.

Recentemente Monguiò e Krause della Clinica di Thannhauser hanno somministrato per via endovenosa a cani normali e a cani con fistola di Eck gr. 0,10 e 0,25 di glicocolla per kg. di animale. Dopo iniezione di gr. 0,10 di glicocolla hanno osservato tanto nei cani normali che nei cani con fistola di Eck un aumento ugualmente piccolo dell'ammoniaca del sangue. Dopo iniezione di gr. 0,25 di glicocolla hanno veduto che nei cani con fistola di Eck l'iperammoniemia che compare dura più a lungo che nei cani normali.

In normali e in malati di fegato abbiamo fatto iniezioni endovenose di glicocolla e abbiamo seguìto il comportamento nel sangue dell'N aminico, ammoniacale e ureico. La dose di glicocolla iniettata è stata circa gr. 1,20 fino a gr. 1,50 di una soluzione al 12 % (Bufano). Queste piccole quantità di glicocolla sono poco adatte per lo studio della formazione di urea e richiedono metodi di determinazione precisi. Ricerche di Newburgh e Marsh hanno dimostrato che dopo iniezioni endovenose di aminoacidi si può avere albuminuria, cilindruria e ematuria, istologicamente alterazioni degenerative dell'epitelio renale.

Il sangue è stato esaminato prima e 15, 30, 60, 100 fino a 120, e 150 minuti dopo l'iniezione.

Per la determinazione dell'N aminico ci siamo serviti del metodo gasometrico di Van Slyke (filtrati di Folin-Wu). In alcuni casi il sangue è stato trattato prima con ureasi e i filtrati poi bolliti con latte di magnesia.

L'ammoniaca è stata determinata con il metodo di Parnas e Heller. Distillazione fino a condensazione di 20 cc. di acqua. Per la colorimetria abbiamo adoperato il reagente fenolo-ipoclorito, consigliato da Van Slyke e Hiller. Sono stati fatti sempre i controlli a vuoto tra ogni singola determinazione. Alcune particolarità di tecnica sono state riferite in una precedente pubblicazione.

Per la determinazione dell'urea del sangue ci siamo serviti del metodo recentemente consigliato da Van Slyke e Kugel. Filtrati di Somogy, reagente

di ipobromito in forma adatta ai metodi manometrici, determinazione manometrica con l'apparecchio di Van Slyke. Per le particolarità di tecnica vedi il lavoro originale di Van Slyke e Kugel.

I soggetti sono stati tenuti a digiuno dalla sera precedente; prima e durante la presa dei campioni di sangue sono rimasti in riposo assoluto. L'ammoniaca è stata determinata subito; l'intervallo di tempo tra la presa del sengue e l'inizio della distillazione non ha mai superato i tre minuti. I filtrati di Folin e Somogy sono stati fatti subito dopo il prelevamento dei campioni separati; le analisi sono state fatte al più tardi dopo 3 ore.

Nei nostri normali abbiamo ottenuto i seguenti risultati: il contenuto di N aminico del sangue 15 minuti dopo l'iniezione endovenosa di glicosolla è stato sempre inferiore a quello trovato prima dell'iniezione. Solo in due casi abbiamo trovato valori assolutamente identici, in uno appena superiore. In tutti i casi un'ora dopo l'iniezione il contenuto di N aminico è stato sempre inferiore al valore iniziale. Due ore dopo l'iniezione abbiamo trovato valori quasi uguali al valore iniziale in tutti i casi, tranne in uno, in cui si è mantenuto leggermente inferiore.

In tutti i casi abbiamo trovato aumento dell'ammoniaca già dimostrabile nella prima mezz'ora dopo l'iniezione, il massimo è stato sempre osservato dopo un'ora, dopo 100 a 120 minuti il contenuto in ammoniaca è in qualche caso ritornato al normale, in altri si è mantenuto leggermente superiore.

Le modificazioni dell'urea sono state praticamente trascurabili. In tutti abbiamo trovato leggera diminuizione nei primi 15 minuti dopo l'iniezione, in 4 nei successivi campioni valori quasi identici al valore iniziale (doppie determinazioni). In altri 4, un'ora dopo l'iniezione abbiamo trovato piccoli aumenti, non superiori a 4 mg. %.

Il seguente è un esempio:

Tempo	NH_2 N mg. %	NH_3 N mg %	N ureico mg.
Prima dell'iniez.	7,90	0,049	15,42
Dopo 15 minuti	7,06	—	14,89
» 30 »	7,10	0,063	16,75
» 60 »	7,30	0,060	15,72
» 100 »	7,90	0,048	15,13

In 4 malati di cirrosi di Laennec abbiamo ottenuti i seguenti risultati: l'N aminico 15 e 30 minuti dopo l'iniezione di glicocolla è stato sempre superiore al valore trovato prima dell'iniezione. In due casi un'ora dopo l'iniezione il contenuto di N aminico è stato superiore al valore iniziale, negli altri due inferiore.

In tutti abbiamo trovato aumento dell'ammoniaca: come nei normali il massimo è sato osservato in genere un'ora dopo l'iniezione, ma a differenza dei normali dopo 100-120 minuti il contenuto di ammoniaca è stato sempre nettamente superiore al valore iniziale.

Il comportamento dell'urea è stato il seguente: in due casi non si è osservato alcun aumento, in due altri si è avuto un aumento di 2-3 mg. % solo dopo 120 minuti.

Un esempio è il seguente:

Tempo	NH_2 N mg %	NH_3 N mg %	N ureico mg %
Prima dell'iniez.	8,55	0,067	15,44
Dopo 15 minuti	9,28	—	15,63
» 30 »	9,28	0,076	16,67
» 60 »	9,25	0,084	16,05
» 120 »	8,76	0,079	16,90

In 6 malati di così detto ittero catarrale, in cui la prova è stata fatta durante i primi 10 giorni dall'inizio della malattia abbiamo ottenuto i seguenti risultati: 15 e 30 minuti dopo l'iniezione il contenuto di N aminico è stato in tutti i casi superiore al valore iniziale, dopo un'ora sempre leggermente inferiore al valore iniziale, in 2 casi uguale; dopo 2 ore uguale o leggermente inferiore al valore iniziale.

Ammoniaca: in tutti i casi aumento dell'ammoniaca, valore massimo dopo un'ora; in tutti i casi dopo 120 minuti persistenza dell'iperammoniemia.

Il comportamento dell'urea in questi malati è stato il seguente: in due casi non si è trovata praticamente alcuna differenza; in 4 casi piccoli aumenti di 1-3 mg. %, 60 a 120 minuti dopo la iniezione.

In tre malati di insufficienza congestiva con fegato grande e ascite i risultati sono stati praticamente uguali a quelli ottenuti nei normali.

Sono interessanti i risultati ottenuti in un malato di glomerulonefrite cronica diffusa, uremia. Purtroppo la prova non si è potuta ripetere, date le condizioni estremamente gravi, nè abbiamo avuto occasione di avere durante gli esperimenti altri malati simili.

In questo malato abbiamo trovato:

Tempo	NH_2 N mg %	NH_3 N mg %	N ureico mg %
Prima dell'iniez.	9,20	0,091	197,4
Dopo 15 minuti	15,50	—	197,0
» 30 »	11,99	0,095	197,5
» 60 »	10,20	0,095	201,6
» 120 »	10,20	0,090	195,4

Se si paragonano i risultati ottenuti nei nostri normali e nei nostri malati di fegato (cirrosi di Laennec e ittero catarrale) le più importanti differenze del comportamento dell'N aminico, ammoniacale e ureico dopo iniezione endovenosa di glicocolla sono state le seguenti:

nei nostri normali già 15 minuti dopo l'iniezione il contenuto di N aminico è stato uguale o inferiore al valore iniziale, dopo un'ora sempre inferiore al valore iniziale, dopo 2 ore quasi uguale o leggermente inferiore. Tanto nei nostri casi di cirrosi di Laennec che nei casi di ittero catarrale 15 e 30 minuti dopo l'iniezione il contenuto di N aminico è stato sempre superiore al valore iniziale, dopo un'ora in 4 casi superiore, in tutti gli altri leggermente inferiore, dopo 2 ore uguale o leggermente inferiore.

Ammoniaca: tanto nei normali che nei malati di fegato il contenuto di ammoniaca è aumentato sempre dopo l'iniezione di glicocolla, in tutti i casi

il massimo è stato raggiunto sempre 1 ora dopo la iniezione, ma mentre nei normali dopo 100 o 120 minuti il contenuto di ammoniaca è tornato al normale o si è mantenuto solo leggermente superiore, nei malati di fegato l'iperammoniemia ha persistito anche dopo 2 ore.

Urea: le modificazioni del contenuto di urea sono state minime e incostanti tanto nei normali che nei malati di fegato; in alcuni casi l'urea è rimasta immodificata, in altri si sono avuti piccoli aumenti di 2 a 4 mg. % tra la prima e la seconda ora dopo l'iniezione.

Come abbiamo già detto la dose di glicocolla iniettata non è certamente adatta allo studio della formazione di urea. Anche Witts giunge alla stessa conclusione con quantità di gr. 2,5. Nelle sue ricerche (somministrazione per bocca di gr. 25 di glicocolla) Witts ha osservato aumento dell'N aminico e dell'urea del sangue tanto nei normali che in una serie di tipi diversi di malattie del fegato, ma in un caso di cirrosi portale, in uno di tumore metastatico del fegato e in uno di diabete mellito questo aumento è mancato. Come fanno osservare Peters e Van Slyke non si può affermare che in questi casi vi è stata formazione ritardata di urea, perchè non è stata determinata l'eliminazione di urea nell'urina. Peters e Van Slyke hanno veduto che i soggetti normali dopo pasto di proteine talvolta non mostrano aumento, ma diminuzione dell'urea del sangue, perchè si stabilisce una diuresi, per cui l'urea è eliminata finanche più rapidamente di quello che si forma.

Si può, quindi, dare un giudizio sulla formazione dell'urea solo con le determinazioni contemporanee dell'urea del sangue e dell'escrezione dell'urea. È necessario inoltre che gli aminoacidi somministrati siano in quantità sufficienti.

Il dato più interessante è l'aumento costante dell'ammoniaca dopo iniezione di glicocolla e il differente comportamento nei normali e nei malati di fegato. I risultati sono simili a quelli già ricordati di Monguiò e Krause nei cani normali e nei cani con fistola di Eck. La persistenza dell'iperammoniemia per un tempo più lungo in alcuni dei malati di fegato indica che il fegato è insufficiente a formare rapidamente urea. Questo è forse l'unico dato ottenuto con queste prove, che permette un giudizio del grado di funzionalità epatica. In un lavoro precedente uno di noi ha discusso il rapporto tra quantità di ammoniaca circolanti nel sangue e capacità ureoformativa del fegato e ha riferito i risultati ottenuti con prove di carico con NH_4Cl in normali e in malati di fegato e specialmente in malati di cirrosi di Laennec. È anche riferito un caso di atrofia giallo acuta in cui la somministrazione per bocca di gr. 5 di glicocolla fu seguita nelle ore successive da forte aumento del contenuto di ammoniaca, già dimostrabile dopo un'ora. Le ricerche recentissime di Monguiò e Krause hanno mostrato che mentre nei cani normali la somministrazione con la sonda gastrica di gr. 5 di glicocolla sciolti in 100 cc di acqua non è seguita praticamente da aumento del contenuto di ammoniaca del sangue, nei cani con fistola di Eck si ha aumento costante e evidente dell'ammoniaca.

L'aumento costante di ammoniaca dopo iniezione endovenosa di aminoacidi anche in malati con gravi alterazioni del fegato indica che nell'organismo la desaminazione è mantenuta: questo risultato era da aspettarsi dopo le ricerche di Krebs. Finanche nei cani epatectomizzati Mann e Magath trovarono che subito dopo l'epatectomia cessa quasi completamente la formazione di urea, contemporaneamente aumenta l'ammoniaca del sangue. Thannhauser fa notare che in questi animali l'aumento dell'ammoniaca del san-

gue dopo estirpazione del fegato è spiegabile dopo le ricerche di Krebes; manca la formazione di urea, ma è mantenuta la desaminazione degli aminoacidi nell'organismo e perciò è da aspettarsi un accumulo di sali di ammonio. Nei malati con gravi alterazioni del fegato in cui la capacità di produzione di urea è diminuita, una parte dei sali di ammonio, che si accumulano nel sangue dopo iniezione endovenosa di aminoacidi deriva probabilmente dalla desaminazione degli aminoacidi nei reni.

Abbiamo già detto del diverso comportamento dell'N aminico del sangue dopo iniezione endovenosa di glicocolla nei normali e nei malati di fegato. Ricordiamo che la differenza più importante è che nei nostri casi di cirrosi di Laennec e di ittero catarrale 15 e 30 minuti dopo l'iniezione — e in 4 casi anche dopo un'ora — il contenuto di N animico è stato sempre superiore al valore iniziale. Bufano ha spiegato l'aumento iniziale come dovuto a mancanza o a scarsità di assorbimento della glicocolla iniettata da parte dei tessuti. L'Autore in alcuni dei suoi casi ha ottenuto curve ascendenti fino dall'iniezione, che ha interpretato come dovute al fatto che la glicocolla appena iniettata è rimasta in circolo senza essere assorbita dai tessuti e senza essere desaminata dal fegato.

Abbiamo ricordato le esperienze di Van Slyke e Meyer, che dimostrano quanto rapidamente gli aminoacidi somministrati siano assorbiti e concentrati nei tessuti. Questa capacità dei tessuti di prendere gli aminoacidi spiega il perchè in casi di gravi alterazioni parenchimatose del fegato e finanche in alcuni casi di atrofia giallo acuta, in cui si ha formazione aumentata di aminoacidi per la distruzione del tessuto epatico, possa mancare l'aumento dell'N aminico del sangue. Becher e Herrmann osservano che l'aumento dell'N aminico del sangue si ha solo quando i tessuti non possono più, come nel normale, prendere gli aminoacidi.

Questa incapacità dei tessuti di assorbire gli aminoacidi, nei casi in cui la loro produzione è notevolmente aumentata, può essere spiegata, ammettendo che i tessuti abbiano raggiunto il così detto limite di saturazione, dimostrato dalle ricerche di Van Slyke e Meyer. Qualora nei casi di gravi malattie parenchimatose del fegato o di cirrosi il limite di saturazione sia stato raggiunto o quasi, è facile comprendere perchè l'iniezione endovenosa di glicocolla sia seguita, a differenza dei normali, da aumento dell'N aminico del sangue. Non è noto se altri fattori abbiano importanza. La persistenza oltre un certo limite di tempo, non facile a stabilire, di questa iperaminoacidemia è certamente dovuta in parte a diminuzione della capacità desaminante del fegato. Benchè il fegato non sia il solo organo desaminante è evidente che se la sua funzione è gravemente alterata ne deve risultare un ritardo nella desaminazione.

Per le ragioni precedentemente dette, a noi sembra che la curva aminoacidemica, come prova di funzionalità epatica, non presenti un vantaggio considerevole sulle altre numerose prove proposte. Lo stesso Bufano dice che la prova « è stata istituita non per svelare malattie del fegato, ma per valutare il grado di conservazione della funzionalità epatica ». Anche se la desaminazione fosse compiuta, come si credeva, esclusivamente dal fegato sono note già delle esperienze sugli animali le enormi possibilità di compenso, che ha il fegato per la maggior parte delle sue funzioni. La desaminazione e la formazione di urea non sono alterate in modo dimostrabile, asportando meno del 90 % dell'organo (Peters e Van Slyke).

Inoltre, specialmente nel caso delle iniezioni endovenose di aminoacidi, si deve tenere presente l'azione assorbente dei tessuti, specialmente dei muscoli, che rappresenta un'incognita non trascurabile, che può essere diversa nelle condizioni fisiologiche e nelle diverse condizioni morbose e che è già, a nostro modo di vedere, una critica sufficiente, anche se nell'osservazione delle curve si tiene conto solamente della cifra ottenuta dopo un'ora dall'iniezione. Infine la dimostrazione, data dalle ricerche di Krebs, che la funzione desaminante degli aminoacidi non è specifica del fegato, ma che il rene, riferito ad unità di peso, desaminizza la maggior parte degli aminoacidi 5-10 volte più rapidamente che il fegato rappresenta la critica maggiore a questo tipo di prove.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento nel sangue dell'N aminico, ammoniacale e ureico dopo iniezione endovenosa di glicocolla in normali e in alcuni malati di fegato. Interpretazione e discussione dei risultati.

LETTERATURA.

Becher E. u. Herrmann E. Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 171, 173, 1931.
Bornstein A. Bioch. Z., Bd. 212, 137, 1929.
Bornstein A. u. Roese H. F. Bioch. Z., Bd. 282, 127, 1929.
Bufano M. Rivista di Clinica Medica, 1928.
Id. Clinica Med. It., 1933.
Folin a. Berglund. Cit. in Peters e Van Slyke.
Hoesch K. u. Sievert Ch. Klin. Wschr., 35, 1357, 1933.
Kämmerer H. u. Hellmann K. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., Bergmann, München, 1932.
Krebs H. A. Klin. Wschr., 42, 1744, 1932.
Krebs H. A. u. Henseleit K. Hoppe-Seyl. Z. phys. Chemie, Bd. 210, 1932.
Id. Id. Klin. Wschr., 18, u. 27, 1932.
Krebs H. A. In Hand, d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere. 1. Bd. Fischer, Jena, 1933.
Lazzaro G. Arch. Fisiopat. e Clin. del ricambio, 1934.
Luck J. M. J. Biol. Chem., 77, 13, 1928.
Mancke u. Rohr. Dtsch. Arch. klin. Med., 172, 260, 1931.
Mitchell H. a. Hamilton T. S. The Biochemistry of the aminoacids, New York, 1929.
Monguiò J. u. Krause Fr. Klin. Wschr. 32, 1142, 1934.
Newburgh a. Marsh. Arch. Int. Med., 36, 5, 1925.
Oliva G. e Pescarmona M. Arch. Sc. Med., 57, 1933.
Paschkis K. Z. klin. Med., 119, 581, 1932.
Peters a. Van Slyke. *Quantitative Clinical Chemistry. Interpetrations a. Methods.* Baillière, Tindal a. Cox, London, 1931.
Thannhauser S. J. Klin. Wschr., 2, 49, 1933.
Van Slyke a. Hiller. J. Biol. Chem., 102, 499, 1933.
Van Slyke a. Kugel. Ibid., 102, 489, 1933.
Van Slyke a. Meyer. J. Biol. Chem., 16, 197, 213, 231, 1913.
Witts L. Quart. J. Med., 22, 477, 1929.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII Roma, 1° Luglio 1935 - XIII Num. 7

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI.

Sindrome nervosa extrapiramidale di natura malarica.

Dott. VIRGILIO CHINI, aiuto e docente.

Svariate manifestazioni nervose possono accompagnarsi od essere consecutive all'infezione malarica: il loro carattere di temporaneità o di più o meno lunga persistenza è naturalmente da mettersi in relazione con il tipo ed il grado di lesione anatomo-patologica che ne sta alla base.

La conoscenza dell'anatomia patologica del sistema nervoso nella malaria e particolarmente in alcune forme di malaria perniciosa, fornisce gli elementi necessari per la spiegazione e interpretazione di svariate sindromi. Un elemento che a questo proposito va particolarmente tenuto presente è quello che si riferisce alla diffusione delle lesioni. Non sempre però alla larga diffusione delle lesioni si accompagna anche una corrispondente uniformità di esse, essendovi condizioni, in parte legate a fattori anatomici, che portano al prevalere di determinate alterazioni in determinate parti del sistema nervoso. Da questi elementi anatomo-patologici dipende strettamente la fisionomia clinica che assumono le varie sindromi nervose di natura malarica; le quali possono realizzare i più diversi quadri clinici, tanto che si può parlare di sindromi nervose « cerebellari », « bulbo-protuberanziali », ecc. Difficilmente però queste sindromi sono delle sindromi « pure », cioè strettamente localizzate o sindromi nettamente a focolaio (spesso realizzano il quadro della sclerosi multipla disseminata); e ciò ben si comprende dato il carattere dif-

fuso delle lesioni anche in questi casi, in cui talvolta il prevalere di un determinato gruppo di sintomi in rapporto con una particolare prevalente localizzazione delle lesioni, è elemento sufficiente per conferire ad un quadro morboso una certa individualità: ma trattasi quasi sempre di sindromi complesse.

Se, per esempio, si prende in considerazione una delle prime e anche meglio definite sindromi nervose malariche, quale è la sindrome cerebellare descritta da Pansini e per la quale viene anche ammesso un fondamento anatomico corrispondente, si deve giungere alla conclusione che anche in questo caso non si tratta di una sindrome cerebellare pura, concomitando quasi sempre sintomi, anche nelle classiche descrizioni, che malamente si spiegano con lesioni cerebellari, e che assai meglio invece possono essere riportati a lesioni a sede extracerebellare; cosicchè anche per questa sindrome, già da molto tempo e per merito particolarmente di Schupfer, si è parlato di sindrome non « pura », e piuttosto di una sindrome anche bulbo-protuberenziale. E analogo ragionamento è valido per altre forme nervose consecutive a malaria.

Limitandomi ora a prendere in considerazione alcuni elementi relativi all'esistenza di sindromi nervose malariche di tipo extrapiramidale, dico subito come anche in questo campo vadano tenute presenti queste considerazioni ora brevemente esposte e che ci possono dare ragione di alcuni fatti osservabili in clinica.

Va anzitutto detto che di sindromi extrapiramidali malariche si è sino a non molto tempo fa poco parlato: ciò, secondo me, prevalentemente dipende dal fatto che in quell'epoca in cui venivano maggiormente fatte osservazioni cliniche ed anatomopatologiche di questo tipo eravamo ancora lontani dal vedere nel sistema nervoso extrapiramidale quella individualità sua propria che gli è invece oggi riconosciuta.

Ne viene che probabilmente alcune di queste sindromi possono per il passato aver ricevuto anche una diversa denominazione, ma possono oggi essere ricondotte in questo particolare capitolo. Del resto, anche indipendentemente da questione di nomi, è certo un duplice ordine di fatti: 1) che in molti casi, anche se i più importanti fatti nervosi erano tali da consentire di parlare di altre determinate sindromi non extrapiramidali abbastanza ben definite, sono stati descritti segni di indubbia genesi extrapiramidale; 2) che sono state descritte vere e proprie sindromi extrapiramidali malariche. Osservazioni di questo ultimo genere sono tuttavia piuttosto rare, mentre i primi fatti bene si spiegano pensando che, nel loro carattere di diffusione, le lesioni anatomopatologiche di natura malarica non risparmiano la sostanza grigia del cervello e gli stessi nuclei della base che costituiscono il raggruppamento fondamentale dei centri nervosi del sistema extrapiramidale.

Sintomi che con una certa frequenza sono stati segnalati in corso di forme nervose malariche e che possono essere interpretati di genesi extrapiramidale sono, per esempio, l'espressione amimica della faccia, una scarsezza di movimenti non accompagnata da fatti paretici, fatti di ipertonia muscolare, tremori di vario tipo, atteggiamenti viziati, catatonie, alterazioni della parola a tipo monotono, tremula, inceppata, ecc.; tutti fatti che costituiscono sintomi più o meno isolati nel più vasto quadro di sindromi nervose più o meno ben definite e complesse. Ma qualche volta, sia pur piuttosto raramente, ag-

gruppamenti sintomatici di questo genere figurano quasi sindromi a sè, e solo in questi casi credo si possa parlare con maggiore esattezza di sindromi malariche extrapiramidali in senso stretto. Di tali sindromi esistono osservazioni sicure: trattasi generalmente di cosidette sindromi amiostatiche-ipercinetiche.

Una delle prime osservazioni in questo senso e delle più interessanti è senza dubbio quella di Bastianelli e Bignami, con spasmi clonici rapidi al collo, alla spalla, agli arti superiori, con nistagmo irregolare in ogni direzione (veri movimenti clonici degli occhi), deviazione e movimenti clonici della lingua, tendenza alla lateropulsione e disartria. Successivamente furono descritti numerosi casi di tremori di vario tipo, a carattere atetosico (Boinet e Salebert, Schupfer), mioclonico (Alport, Wilson) o tali da essere indicati quali « tremori essenziali da malaria » (Cantieri, Catteruccia, ecc.). Assai più rare devono invece essere le sindromi extrapiramidali malariche di tipo ipertonico-bradicinesico; dall'esame della letteratura che ho fatto al riguardo, non mi risulta, ad esempio, che siano state chiaramente descritte sindromi di questo tipo quale invece ho potuto osservare in un caso da me studiato e seguìto per lungo tempo e che ho creduto pertanto opportuno di render noto.

Trattasi di individuo di 48 anni; nulla di anormale si nota nell'anamnesi familiare e personale fisiologica; fu discreto bevitore (circa due litri di vino al giorno). Dal punto di vista patologico, va notata un'infezione tifoide a 22 anni e nessun'altra malattia. Non abitò mai in zone malariche: durante la guerra fu soldato negli Alpini e rimase sempre in zone di alta e media montagna; fu ferito nell'agosto 1915 da scheggia di granata al capo (regione frontale sinistra): la lesione fu superficiale, non penetrante, non accompagnata da lesioni del tavolato osseo; guarì in una quindicina di giorni senza che la ferita fosse accompagnata o seguìta da alcuna manifestazione nervosa; riprese subito dopo servizio in reparti di prima linea. Fu ferito una seconda volta da proiettile di fucile al piede destro nell'agosto 1917; anche questa volta la ferita fu di lieve entità. Durante la 12ª Battaglia dell'Isonzo rimase prigioniero di guerra e fu durante la prigionia sempre in zone di media montagna (Carinzia). In tale periodo non sofferse alcuna malattia e nemmeno ammalò di influenza durante la pandemia influenzale del 1918; nè allora nè poi ebbe mai alcun disturbo che potesse essere riferito in qualche modo a fenomeni di encefalite; non disturbi del sonno, ipersonnia, insonnia, inversioni del ritmo; disturbi dell'accomodazione, diplopia, ecc. Nel 1927 in seguito ad infortunio sul lavoro subì asportazione di un dito alla mano sinistra.

Nel giugno 1934 si trasferì dal Friuli nella Campagna Romana, adibito a lavori di sterro; prese chinino a scopo profilattico durante le prime settimane di permanenza in detta zona, ma poi non più; mai ebbe alcuna manifestazione morbosa.

Ai primi di novembre 1934 si ammalò improvvisamente con brivido intenso, febbre subito elevata e che tale rimase con piccole oscillazioni, accompagnata da cefalea. Dopo tre giorni insorse improvvisamente un notevole disturbo della parola per cui il malato parlava in maniera del tutto incomprensibile: la cefalea aumentò; comparve stato di confusione mentale notevole e delirio sino alla completa perdita della coscienza e in tali condizioni venne trasportato in Clinica in decima giornata di malattia (9-IX-1934); durante una fase di intenso delirio cadde dal letto riportando una contusione alla spalla sinistra.

All'ingresso in Clinica il malato era in condizioni gravissime; presentava temperatura alta, sensorio obnubilato e periodi di vero e proprio stato comatoso, interrotto da fatti di delirio ipercinetico. Nei momenti in cui il sensorio era relativamente meno compromesso, si notava una completa disartria per cui non era possibile trarre alcun dato anamnestico o soggettivo: le risposte erano semplicemente ridotte a pochi monosillabi e l'ammalato, interrogato, andava incontro rapidamente ad un esaurimento per cui la parola si concludeva in un mugolio inarticolato.

All'esame obbiettivo si notava: uomo di costituzione longilinea, ben conformato: decubito supino; cute sudorante; mucose intensamente cianotiche; temperatura 39°; polso

piccolo, molle, frequentissimo (140-160), ipoteso (pressione Mx 108, Mn 60): respiro frequente, con ineguaglianze della profondità e del ritmo a tipo irregolarmente periodico, non atasso-cinesico. Non edemi; sistema linfatico indifferente ad eccezione della presenza di una piccola linfoghiandola epitrocleare a destra. Stato di ipertonia muscolare generalizzata: notevole rigidità della nuca, del tronco e degli arti inferiori; iperriflessia tendinea generalizzata; non Babinski. Al capo è presente una cicatrice che interessa i tegumenti; non si apprezzano sottostanti deformazioni ossee. Le pupille sono miotiche, isocoriche, a contorni regolari, scarsamente reagenti alla luce. Non vi è deviazione dello sguardo; il riflesso corneale è presente, un po' torpido; non alterazioni dell'innervazione estrinseca degli occhi. Nulla di patologico ai vari nervi cranici. Lingua patinosa, umida; dentatura sana; nulla al retrobocca.

Torace di costituzione normale; l'espansione delle basi è un po' ridotta, più a destra; il fremito vocale tattile è un po' aumentato bilateralmente, specie a destra, dall'angolo della scapola in giù; ipofonesi basilare specie a destra; colonna vertebrale libera; in zona di ipofonesi si ascolta respiro modicamente soffiante e si avvertono crepitii in- ed espiratori minuti che si fanno più manifesti sotto i colpi di tosse; il tutto più evidente alla base di destra.

Il cuore è aumentato di volume in toto: la punta si palpa al 5° spazio 2 cm. oltre la emiclaveare; il margine destro (metodo Orsi-Grocco) è a 2 cm. all'infuori della marginale sternale destra; il tratto orizzontale sulla terza cartilagine costale è aumentato (oltre 3 cm.); lo spazio retromanubrio sternale è libero; l'angolo epato-cardiaco retto. Non si apprezzano fremiti; all'ascoltazione i toni sono indistinti, lontani, frequentissimi con tendenza alla embriocardia; dolce rumore di soffio sistolico alla punta che non si diffonde verso l'ascella; non rumori pericardici.

Addome un po' avvallato, con pareti piuttosto tese; non segni di versamento. Fegato aumentato di volume: in alto alla 5ª costa sull'emiclaveare, in basso 3 1/2 cm. oltre l'arcata costale; a bordo arrotondato, regolare, liscio, dolente. Milza col polo superiore al VII spazio sull'ascellare media; il polo inferiore un dito oltre l'arcata costale, di consistenza di poco aumentata, rotondeggiante.

Agli arti si nota uno stato notevole di ipertonia muscolare, più manifesto a sinistra; iperriflessia tendinea; segno di Lasègue; riflesso plantare in flessione; riflessi addominali normali.

Esame dell'urina (9-XI): acida, con peso specifico 1014; albumina presente ma non dosabile; presenza di notevole quantità di urobilina; cloruri e urea in quantità normale; nel sedimento qualche cilindro ialino-granuloso; non globuli rossi.

Esame emocromocitometrico (9-XI): Hb. 75; gl. rossi 4.500.000; V. gl. 0,83; gl. bianchi 2000; granulociti neutrofili 56 %, eosinofili 1 %, monociti 12 %, linfociti 31 %.

Esame del liquor (9-XI): pressione iniziale 62, quantità estratta 16 cc., pressione terminale 30; aspetto lievemente torbescente; albumina 0,20; glucosio 0,62; azotorachia 0,25; cellule 4 per mmc.; linfociti; reazione di Pandy, Nonne-Apelt, Wassermann, benzoino, mastice, negative.

Azotemia (9-XI): 0,37 ‰.

Esame del fondo dell'occhio (9-XI): normale.

Ricerca dei parassiti malarici (9-XI). presenza di numerosissimi parassiti in fase anulare in ogni campo microscopico: gli anellini sono molto piccoli; in molti di essi la cromatina è raccolta a forma di piccola sbarra oppure in due distinti ammassi situati a poli opposti; numerose le forme « accollate »; i globuli rossi nei preparati colorati non risultano alterati; diversi globuli sono pluriparassitati (2 e anche 3 anellini molto piccoli per globulo). Non si osserva alcuna forma in varie fasi di maturazione. Non gameti.

Reazione di Wassermann, Meinicke, Kahn (12-XI): negative.

La straordinaria ricchezza di parassiti malarici nel sangue circolante, i loro caratteri morfologici e ancora il fatto che numerosi globuli rossi erano pluriparassitati, permisero facilmente di porre prontamente la diagnosi di infezione malarica estivo-autunnale in atto col tipo della malaria perniciosa comatosa.

Si doveva tuttavia prospettare il problema se tutta la sintomatologia del malato poteva essere ricondotta all'infezione malarica.

Fondamentalmente esistevano tre gruppi di sintomi che richiedevano la loro interpretazione:

1) una sindrome di gravissimo collasso cardio-circolatorio;

3) una serie di fatti meningei;

3) una sindrome nervosa di tipo comatoso con ipertonia muscolare e un particolare disturbo della parola.

La natura malarica di tutti questi fatti poteva venir sospettata e affermata in base ad una duplice considerazione: 1) in base alla nozione che l'infezione malarica può essere responsabile di sindromi cliniche di questo tipo; 2) per il fatto che mancavano nel malato condizioni che permettessero di porre con fondamento altre interpretazioni diagnostiche che potessero spiegare in via unitaria questo insieme di fatti morbosi.

Tuttavia il caso si presentava tutt'altro che semplice ed era doveroso prospettare la possibilità che si potesse trattare di individuo con infezione malarica per proprio conto e in cui si stesse svolgendo un'altra malattia.

Ma le varie possibilità dovevano venire di mano in mano eliminate specie di fronte all'imponente gradi di parassitosi del sangue.

La possibilità di una polmonite lobare andava affacciata di fronte all'inizio brusco della malattia, al brivido iniziale, alla febbre ad andamento continuo o subcontinuo, ai reperti obbiettivi respiratori, potendosi altresì ammettere che il collasso cardio-circolatorio e la sindrome meningo-encefalitica ne potessero essere una semplice conseguenza, per quanto rara, possibile. Ma la cosa andava esclusa di fronte alla gravissima precoce complicanza disartrica, alla fortissima leucopenia con linfo-monocitosi e perchè i reperti respiratori potevano essere più facilmente messi in relazione con lo stato di collasso cardio-circolatorio. E così, e ancor più facilmente, potevano venir rapidamente escluse le varie forme di coma diabetico, uremico, da emorragia sottoaracnoidea e da pachimeningite emorragica, per la mancanza di precedenti e di obbiettività in questo senso e per negatività delle ricerche (glicemia, azotemia, liquor, normali, ecc.). Sicchè in fondo la diagnosi di comatosa malarica non solo poteva spiegare al completo il quadro clinico, ma era anche l'unica che potesse essere posta con fondamento.

Il malato venne prontamente sottoposto ad intenso trattamento antimalarico (plasmochina-atebrin-chinino) e rapidamente gran parte della sindrome clinica dileguò, avendosi in tal modo una ulteriore conferma della natura malarica della forma.

Dei fatti di meningismo e di collasso cardio-circolatorio vale tuttavia la pena di fare un breve cenno.

La sintomatologia cardio-vascolare dei malarici è stata ampiamente studiata. Nella perniciosa malarica (Meldolesi) si possono notare alterazioni anche profonde a carico della contrattilità e tonicità miocardica e della pressione arteriosa. Recentemente (Benhamou) è stata descritta una caratteristica alterazione del tono miocardico che porta ad una sindrome clinica e radiologica abbastanza ben definita e che consiste fondamentalmente in una dilatazione acuta di cuore per cui il cuore assume allo schermo radiologico una forma grossolanamente a palla, e che può portare a dei quadri di grande asistolia, in cui può essere fatto rientrare il quadro presentato dal malato: dilatazione di cuore di alto grado specie nei segmenti di destra, donde stasi polmonare

ed epatomegalia dolorosa, altissima tachicardia, e ritmo embriocardico, intensa cianosi (1).

Il grave stato di collasso circolatorio presente nel malato al suo ingresso era già a distanza di poche ore grandemente regredito e questa rapidità di regressione mi suggerisce una considerazione di ordine interpretativo. Mi sembra difficile che siano sufficienti poche ore per far scomparire tanto grave dilatazione di cuore se la natura della forma fosse dovuta far risalire esclusivamente a fattori tosso-infettivi direttamente incidenti sul tessuto miocardico (miocardite tossica); è forse più probabile che giochi una grande parte una profonda alterazione del tono del miocardio (alterazioni tossiche e neurovegetative). [Alterazioni del sistema neuro-vegetativo nella malaria sono state ampiamente studiate da Maselli], e che nella rapidità di regressione della sindrome abbia importanza non solo il fatto che il chinino è un antimalarico per eccellenza, ma che esso è anche un farmaco che agisce sulla tonicità del miocardio (Rossi) (2). Comunque, nel caso in studio, dopo poche ore dall'inizio del trattamento antimalarico la sindrome cardiovascolare si avviava rapidamente alla scomparsa: il cuore gradualmente rientrava nei limiti di norma, scompariva prontamente il lieve rumore di soffio sistolico alla punta, il polso scendeva da 140-160 battiti a 90-100, scompariva la dolorabilità del fegato e ne diminuiva il volume, i fatti polmonari andavano gradualmente regredendo e così la cianosi.

La pressione arteriosa saliva dopo poche ore da 70-102 a 78-124, per ritornare dopo qualche giorno a valori notevolmente bassi (senza però che ricomparissero in alcun modo segni di scompenso cardiaco) (50-80; 68-108), forse in rapporto ad una ipotensione abituale per il malato (75-118 anche a guarigione avvenuta) o con una compromissione, tanto facile nella malaria, delle capsule surrenali.

Anche per la sindrome meningea, la natura malarica va ammessa dopo le osservazioni di Bignami e Marchiafava, di Ascoli e di molti altri, in quanto esiste nella malaria specie estivo-autunnale tutta una serie di fatti meningei che vanno sotto il nome di meningismo malarico (Meldolesi), che possono essere di varia entità sino anche a forme gravissime nelle malarie perniciose, accompagnate da ipertensione del liquor (Pende, Monteleone), ma generalmente senza altri segni patologici del liquido cefalo-rachidiano, eccezionale essendo il reperto di emazie parassitifere (Waltershofer, Wiener); nel caso in esame il liquor era iperteso (62 al Claude), di aspetto torbescente, con albumina, azotorachia, glicorachia normali e negative le reazioni delle globuline, del mastice e benzoino colloidale, la reazione di Wassermann, e il sedimento essendo rappresentato da scarsi linfociti senza emazie parassitifere; e i sintomi clinici erano costituiti dalla cefalea, dalla rigidità della nuca, dal segno di Lasègue, le profonde irregolarità del respiro (respiro periodico a tipo Cheyne-Stokes) potendo essere anche interpretate come espressione di fatti bulbari tanto facili nella malaria nervosa; condizioni tutte que-

---

(1) In un caso da me recentemente osservato esisteva oltre a questa sindrome anche una fibrillazione auricolare rapidamente scomparsa in seguito a trattamento antimalarico.

(2) La grande tachicardia, la dilatazione acuta di cuore e ancora la presenza contemporanea di un ritmo respiratorio periodico suggeriscono anche la possibilità di lesioni, di natura malarica, del centro bulbare del vago.

ste che beneficamente risentirono dalla rachidocentesi con sottrazione di una certa quantità (16 cm.) di liquido.

Scomparsi i segni del grave collasso cardio-circolatorio, e i segni meningei, anche lo stato comatoso andò gradualmente regredendo, la temperatura accennò a diminuire per scomparire completamente in 6ª giornata di degenza; e contemporaneamente il reperto di parassiti nel sangue (sempre e soltanto forme anulari di terzana maligna) andava facendosi sempre più scarso fino ad essere completamente negativo in 5ª giornata. La leucopenia (2000 gl. bianchi) si fece meno intensa (4500 gl. bianchi: 14-XI; 6200 gl. B.: 20-XI); i reperti urinari si fecero del tutto normali.

Ma mentre si svolgeva questo rapido miglioramento dello stato generale, permaneva quasi inalterata la profonda alterazione della parola e andavano più chiaramente emergendo e meglio delineandosi dei segni che dovevano poi, con scarse modificazioni, a lungo permanere per acquistare a distanza di qualche mese carattere di stabilità; ed è in ciò che consiste la singolarità del caso che descrivo.

Mentre prima dell'attacco di perniciosa malarica le condizioni psichiche del malato erano perfettamente normali, si andò instaurando un notevole grado di decadimento psichico sino all'acquisizione di un carattere fondamentalmente infantile. Il disturbo della parola, iniziato con il tipo della completa anartria, andò acquistando un carattere abbastanza ben definito e stabile: la parola, regredita dopo qualche giorno la completa anartria, era difficilmente comprensibile, monotona, le singole sillabe pronunciate stentatamente, con evidenti fatti di alterazione e di facile esaurimento; il linguaggio era estremamente limitato, ridotto ad alcune poche parole malamente articolate, emesse con difficoltà, pronunciate talvolta a scatto, senza però che vi fosse vera parola scandita; la voce era scarsamente sonora e mancava quasi totalmente l'espressione del linguaggio.

La comprensione interiore del linguaggio era conservata; l'ammalato dava segno di comprendere perfettamente le domande, di aver la capacità di concepire esatta la risposta, e nei tentativi di esprimersi le poche parole pronunciate, per quanto estremamente difficoltate, spesse volte del tutto incomprensibili, inarticolate, risultavano tuttavia perfettamente coerenti. Quando, con la lenta, ma mai completa, regressione del disturbo della parola, il malato potè un po' meglio esprimersi, questi fatti venivano chiaramente confermati dal malato: tuttavia il malato stesso riconosceva una notevole limitazione del suo linguaggio interiore; per cui, se in base a quanto si è detto, non si poteva nel caso in esame parlare di afasia, tuttavia non va dimenticata questa limitazione del linguaggio interiore; ma mentre tale limitazione si faceva di mano in mano meno manifesta, i disturbi disartrici rimasero fondamentalmente assai poco modificati. E parallelamente ai disturbi del linguaggio erano presenti profonde alterazioni della scrittura, che era quasi del tutto indecifrabile e costituita da un insieme di segni irregolari che il malato, invitato a scrivere, continuava a segnare sulla carta sino a che non gli si dava l'ordine di sospendere; tuttavia nei tentativi di scrivere il proprio nome la prima e la seconda lettera venivano scritte in maniera abbastanza decifrabile, ma la rimanente parola scritta diveniva nuovamente incomprensibile; ma poi questo disturbo è andato man mano regredendo sino a che il

malato riprese quasi del tutto la capacità di scrivere e le parole scritte presentavano (opportuni confronti) fondamentalmente il carattere abituale della sua scrittura.

Oltre ai disturbi psichici, della parola e della scrittura (anche le parole dettate non potevano venir scritte e nemmeno era possibile la copiatura), tutta un'altra serie di fatti nervosi si andava facendo chiaramente manifesta.

La facies del malato si fece nettamente amimica, inespressiva, monotona; lo sguardo fisso, di statua; quasi completamente assente l'ammiccamento, la motilità mimica della faccia essendo limitata ad alcuni fatti di pianto o riso spastico che insorgevano senza causa determinante apprezzabile; si notava altresì che allorchè era assunta l'espressione, ad esempio, del riso, questa permaneva poi a lungo e del tutto ingiustificatamente nonostante che i sentimenti interiori del malato non corrispondessero all'espressione mimica, o anche contro la sua volontà.

La motilità attiva e passiva presentava notevoli alterazioni: ridotti al minimo i movimenti spontanei; la forza muscolare era ovunque completamente conservata; tutta la musculatura si trovava in uno stato di ipertonia generalizzata; imprimendo agli arti dei movimenti passivi s'incontrava dapprincipio una notevole resistenza, che andava poi gradualmente diminuendo; ma se si imprimevano dei rapidi movimenti si raggiungeva qualche volta uno stato di permanente rigidità muscolare e di contrattura.

Era chiaramente evidente uno stato di catalessia e di catatonia. Tutti questi fatti erano più evidenti a sinistra e particolarmente all'arto superiore. I movimenti rapidi, successivi, di muscoli agonisti e antagonisti si svolgevano in maniera assai difficoltata e a volte incoordinata, raggiungendosi presto uno stato di esaurimento e di fissità; non vi erano vizi di posizione, non dismetrie; negative le prove dell'indicazione; non nistagmo, nè momentanee atonie. L'andatura era difficoltata, lenta, con allargamento della base d'impianto, un po' incerta, con scarsissimi movimenti di accompagnamento.

Non segno di Romberg, nè deviazioni nella marcia anche ad occhi chiusi o con il capo rivolto verso l'alto. I riflessi tendinei erano variabili: a volte leggermente indeboliti, più spesso accentuati con accenno anche talvolta a clono del piede specie a sinistra, mai Babinski; mai tremori o altri fatti di ipercinesi; i riflessi di postura nettamente accentuati specie quello del tibiale anteriore a sinistra. Nessun disturbo della sensibilità superficiale o profonda.

Oltre alla particolare disartria, alla amimia, ipertonia e bradicinesia, i quali fatti caratterizzano essenzialmente la sindrome presentata dal malato, esistevano altri segni patologici a carico del sistema nervoso.

La lingua veniva sporta deviata verso sinistra; tuttavia tutti i movimenti erano possibili in ogni direzione non esistendo alcun fatto di paresi ma soltanto un vizio di posizione e gli esami elettrodiagnostici non dimostrarono alcuna alterazione, come d'altronde completamente normale era risultato l'esame elettrodiagnostico della musculatura degli arti. Esisteva inoltre all'esame specialistico (prof. D. Di Vestea) una insufficienza lieve del palato molle più spiccata a sinistra (m. faringo-stafilino); mobilità paradossa dell'epiglottide che nella fonazione si portava all'indietro in modo da nascondere la glottide; corde vocali ipotese, la sinistra più della destra; netta insufficienza di tensione (paresi del tiro-aritenoideo); la contrazione perciò insufficente dell'ad-

duzione porta ad un permanente spazio elittico, donde il tremolio ed il suono saccadé della voce. Tutti questi fatti vennero interpretati dallo specialista quali espressione non di fatti paretici dovuti ad alterazioni di tipo nucleare, ma piuttosto di alterazioni del tono di tipo extrapiramidale. Dal punto di vista vestibolare alla prova di Kobrak per il labirinto posteriore: ipoeccitabilità irrigando a destra, ineccitabilità irrigando a sinistra da 26° fino a 20°; prova di Barany: 80 cc. a 26° a destra: nistagmo presente con piccole scosse che battono a sinistra; deviazione normale degli indici; non vertigine. A sinistra 250 cc. a 26° = nistagmo assente; deviazione normale degli indici; non vertigine.

L'esame radiologico del cranio, eseguito durante l'ultimo periodo di permanenza in clinica del malato, ha dato: (7-II-1935) modico ispessimento di tutta la teca cranica, specialmente a carico dell'occipitale; a carico del frontale non si riesce, anche con l'indagine stereoscopica, a mettere in evidenza segni di pregressa lesione. I seni sono ampi, leggermente iperilluminati. La sella è piccola, pochissimo profonda; il pavimento sellare ed il clivus sono sottilissimi e delimitano un seno sfenoidale ampio. Notevole deviazione a destra del setto nasale.

Il fondo dell'ochio, ripetutamente osservato, ha dato sempre risultati normali.

Normale, ripetutamente, l'elettrocardiogramma (non è stato però eseguito l'esame nei primi giorni di malattia) e così l'esame radiologico del cuore (id. sopra).

Durante il lungo periodo di degenza in clinica (9-XI-1934/26-II-1935), il malato ha presentato saltuariamente delle riprese febbrili precedute da brivido o soltanto dei brividi: gli esami del sangue praticati in questi periodi febbrili 24, 25, 26-XI-1934; 2, 3, 4-XII-1934; 28, 29, 30-XII-1934; 14, 15 16-I-1935; 1, 2, 3-II-1935) hanno sempre dato esito negativo per quello che riguarda la presenza di parassiti malarici, tranne una volta (1-II-1935; Temp. 39°), in cui si osservò la presenza di rare forme accollate, con alterazioni della distribuzione della cromatina; qualche rarissimo globulo pluriparassitato; nessuna forma in schizogonia; nessun gamete.

Durante queste riprese febbrili si notò sempre leucopenia (4000-5000 gl. bianchi) e linfomonocitosi.

In corrispondenza di questi periodi e subito dopo per qualche giorno, si notò costantemente accentuazione dei fatti nervosi già presenti (ipertonia, catatonia, bradicinesia, riflessi di postura) e la comparsa temporanea di qualche fatto nuovo; anisocoria per midriasi sinistra con paralisi pupillare alla accomodazione e persistenza del riflesso alla luce; fatti di disfagia; abbondante scialorrea; spiccata positività del riflesso oculo-cardiaco; crisi di pianto e riso spastico; ripresa notevole della disartria per cui qualche volta la parola ritornava completamente inintelligibile Per un certo periodo di tempo si osservò inoltre la comparsa di una assai manifesta acrocianosi.

Venne sempre continuato, con opportune interruzioni, il trattamento antimalarico (chinino-plasmochina-atebrin), ed il malato dai primi di febbraio rimase completamente apirettico; venne anche praticato un trattamento a base di belladonna e scopolamina senza poter tuttavia modificare gran che il decorso della forma.

*
* *

Da quanto è stato esposto è facile arrivare alla conclusione che in occasione di una perniciosa malarica comatosa in individuo che mai prima aveva presentato segni di malaria o di encefalite si è instaurata una sindrome nervosa di tipo encefalico cui è seguita una classica sintomatologia extrapiramidale prevalentemente ipertonica-bradicinesica con un singolare disturbo del linguaggio.

La natura malarica della forma, che nel suo complesso quadro clinico mi risulta essere la prima osservazione di questo tipo, credo sia abbastanza facilmente affermabile in base ai seguenti fatti:

1) nessun precedente di tipo encefalitico nel malato nè di alcun'altra forma nervosa prima della perniciosa malarica. Nell'anamnesi, anche direttamente raccolta dai familiari, è stato grandemente insistito circa l'eventuale presenza di sintomi riconducibili ad una pregressa encefalite; ma, come è stato riferito, nessun segno è stato possibile raccogliere in questo senso; nemmeno il malato aveva presentato influenza durante le epidemie del 1918-19 o più tardi nel 1925, e tanto meno segni di encefalite;

2) mancanza di segni di infezione luetica (non nozione di avvenuta infezione; non aborti nella moglie; nessuna manifestazione clinica secondaria o terziaria; negatività completa delle reazioni sierologiche nel sangue e nel liquor), di arteriosclerosi o di altre malattie che potessero in qualche modo essere ritenute responsabili della forma;

3) stretta coincidenza di comparsa della sindrome nervosa con il manifestarsi dei primi attacchi di perniciosa malarica; già in terza giornata di febbre e prima ancora che fosse insorta in pieno la forma comatosa, si erano improvvisamente manifestati imponenti disturbi della parola che dovevano poi a lungo permanere senza mai scomparire del tutto. L'eventuale ammissione della comparsa pressochè contemporanea di due forme morbose diverse: malaria perniciosa e encefalite acuta, sarebbe totalmente arbitraria e trova ostacolo nella precocità di comparsa dei disturbi della parola e nella rapidità con cui si instaurarono segni che sogliono comparire a più o meno grande distanza di tempo dall'inizio di una encefalite; e d'altra parte mancava nel liquor una evidente iperglicorachia che suole accompagnare l'encefalite acuta, e anche alcune prove biologiche praticate in questo senso diedero esito completamente negativo (iniezione in cavia di sangue e liquor; in caso di encefalite e anche di qualche altra condizione morbosa — botulismo — si ha talvolta comparsa di paresi del treno posteriore e di altri segni, nel caso in esame completamente assenti);

4) evidente recrudescenza della sintomatologia extrapiramidale con comparsa anche di qualche fatto nuovo (paralisi dell'accomodazione; scialorrea, ecc.) tipicamente extrapiramidale, in coincidenza con ogni singola ripresa febbrile malarica (brivido, leucopenia, dimostrazione una volta di ricomparsa di parassiti in circolo, mancanza di altri fatti che potessero spiegare le riprese febbrili);

5) graduale, lento, progressivo miglioramento man mano che ci si allontanava dalla fase acuta e in corrispondenza di un intenso trattamento antimalarico;

6) infine la nozione che sindromi nervose extrapiramidali consecutive a malaria esistono, anche se non con il tipo e la completezza del caso in esame.

Dell'esistenza di sindromi extrapiramidali malariche è già stato fatto cenno all'inizio di questa nota, e non è il caso di farne qui una completa rassegna. Solo va ricordato che per alcune osservazioni fatte durante la grande guerra e negli anni immediatamente successivi, non va completamente esclusa la possibilità si fosse potuto anche trattare di concomitanze morbose, e cioè di veri e propri fatti di encefalite epidemica in soggetti malarici (sindromi nervose extrapiramidali post-malariche, comparse a qualche mese di distanza dagli attacchi malarici, con tremori, mioclonie, disartria, ecc.; casi osservati da Alport in Macedonia nel 1918). Tanto più va tenuto presente una tale possibilità, in quanto precisamente al periodo in cui anche era presente l'encefalite epidemica, risalgono alcune osservazioni istopatologiche che hanno messo in evidenza in alcuni casi di perniciosa malarica comatosa la presenza di alterazioni istopatologiche grandemente simili a quelle dell'encefalite epidemica.

Gli accurati studi anatomopatologici di numerosi autori specie della Scuola Romana e particolarmente di Marchiafava e Bignami, non avevano segnalato la presenza di tali alterazioni istologiche; nè si può negare l'accuratezza e completezza delle relative indagini; ma una tale considerazione non può incidere grandemente sul problema clinico dei rapporti: infezione malarica — sindromi nervose extrapiramidali malariche, in quanto osservazioni cliniche in questo senso sono state fatte un po' in ogni tempo e vengono riportate dagli stessi autori della Scuola Romana, e d'altra parte osservazioni istopatologiche relative a casi sicuramente di perniciosa malarica hanno documentato l'esistenza di alterazioni che se anche simili a quelle dell'encefalite epidemica devono presumibilmente essere giudicate anche proprie di alcune forme di infezione malarica. La somiglianza di alcune forme encefalitiche e di alcune forme malariche, sia dal punto di vista clinico che da quello istopatologico, segnalata già da diversi autori (Limentani, Zambonati, Commessatti), può essere tale che a volte è stato possibile uno scambio diagnostico tra le due malattie: così, per esempio, nel caso descritto nel 1921 da Marinesco, in cui esisteva febbre, disartria, atassia, abolizione dei riflessi tendinei e cutanei, mioclonie diffuse, fu posta la diagnosi di encefalite epidemica, mentre all'autopsia vennero trovati nel sistema nervoso parassiti malarici e altresì formazioni istopatologiche identificabili coi cosidetti granulomi malarici di Dürck. In realtà queste particolari formazioni trovate e documentate nella malaria da Dürck, presentano delle grandi analogie con i granulomi encefalitici e con altre analoghe formazioni presenti anche in altre forme morbose (tifo esantematico; e particolarmente nella malattia di Chagas), sicchè la loro differenziazione può riuscire spesse volte difficile; ne viene ancora che ugualmente difficile può essere alcune volte l'esclusione di infezioni concomitanti, donde la possibilità, già ammessa da altri (Lépine, Boissel e Dechaume), che l'encefalite epidemica possa associarsi alla malaria.

Poichè io non ho a mia disposizione, data l'evoluzione favorevole della forma del malato studiato, reperti istopatologici, non credo opportuno addentrarmi in questo campo.

Noto soltanto che le formazioni descritte da Dürck consistono in piccoli focolai di proliferazione gliale a disposizione perivasale, con caratteristica di-

sposizione a rosetta o a margherita; proliferazioni perivasali, che possono intervenire anche indipendentemente da condizioni di ordine meccanico (trombosi, ecc.), e che possono riscontrarsi accompagnate o no da zone di necrosi che, quando presenti, possono interessare anche la parete vasale e essere indipendenti da pregressi fatti emorragici. Dürck considera queste proliferazioni come il risultato di una reazione sino ad un certo punto specifica del tessuto nervoso ai parassiti malarici, reazioni di aspetto granulomatoso forse destinate, analogamente a quanto da qualcuno si pensa per il granuloma luetico, a delimitare l'azione tossica sui tessuti dei parassiti. E Dürck chiamò queste formazioni con il termine di « granulomi malarici »; e poichè esse persistono anche dopo la scomparsa dei parassiti malarici dai vasi e degli accessi febbrili, si potrebbe in ciò vedere la causa, secondo Dürck, della persistenza di sindromi nervose successive a malaria; Dürck parla, al riguardo, di quelle forme malariche che si presentano con il tipo della sclerosi multipla disseminata; ma poichè queste formazioni possono riscontrarsi largamente nella sostanza grigia dei nuclei della base, analogo ragionamento può essere fatto per le sindromi nervose extrapiramidali o con prevalenti sintomi extrapiramidali consecutive a malaria.

Ma indipendentemente dall'intima natura delle lesioni nervose riscontrabili nella malaria e della loro genesi prevalentemente meccanica (teoria meccanica di Marchiafava e Bignami) o tossica, ha valore la conoscenza dell'esistenza di queste lesioni anche oltre il periodo della malaria clinicamente in atto, e la loro distribuzione nel sistema nervoso centrale.

Come è stato detto al principio di questa nota, uno dei caratteri fondamentali dell'anatomia patologica della malaria nervosa è la diffusione delle lesioni: nessuna parte del sistema nervoso ne può essere risparmiata; ciò non toglie che qualche volta si abbiano lesioni piuttosto circoscritte a determinati distretti. Per rimanere nel terreno delle sindromi extrapiramidali, valga, ad esempio, il caso illustrato qualche anno fa da Reitano, altamente significativo, e che per l'importanza che riveste anche in rapporto alla mia osservazione clinica, vale la pena di riportare.

Trattasi disgraziatamente di una pura osservazione anatomo-patologica, mancando ogni dato clinico, in quanto il soggetto era morto quasi improvvisamente: all'autopsia vennero riscontrate due ampie zone simmetriche di rammollimento senza caratteri emorragici in corrispondenza della testa del nucleo caudato, della parte anteriore del lenticolare (putamen) e della parte anteriore della capsula interna; dal punto di vista istologico risultò che in tutto l'encefalo i piccoli vasi erano ripieni di globuli parassitiferi e melaniferi; erano presenti granuli lipoidei negli endoteli; non vi erano infiltrazioni perivasali e solo qualche modesta alterazione cellulare degli elementi nervosi. In alcuni distretti dei lobi frontali, in sede subcorticale, si notava qualche formazione analoga ai noduli di Dürck. Nel corpo striato, sede delle gravi lesioni di rammollimento, nessuna alterazione vasale nè a tipo arteriosclerotico, nè a tipo flogistico con tendenza obliterante, nè occlusione trombotica; solo qualche accenno a infiltrazione perivasale linfocitaria. Indagini istopatologiche minute esclusero sicuramente la natura luetica del rammollimento (pur trattandosi di soggetto che presentava lesione luetica terziaria del testicolo), come pure la natura arteriosclerotica, trombotica, emorragica.

I noduli di Dürck risultarono anche in questo caso, analogamente a quanto anche altri, oltre al Dürck, avevano osservato (Oesterlin, Alexieff, Perwuschin, Commessatti, ecc.), indipendenti da fatti emorragici o da alterazioni di tipo necrotico, e costituiti essenzialmente da reazioni di natura gliale.

Ne conclude il Reitano che la gravità e vastità delle zone di rammollimento riscontrate nel corpo striato vanno riportate al carattere terminale delle arterie, donde la particolare sensibilità del tessuto all'azione meccanico-tossica del parassita malarico, analogamente a quanto si può avere per altri distretti (cervelletto, ecc.).

Dunque la possibilità di gravi e vaste lesioni di natura malarica a carico prevalentemente dei nuclei della base è sicuramente documentata, per quanto rara.

Tenendo conto di tale possibilità e di quanto è noto circa il quadro clinico e anatomico di alcune sindromi nervose consecutive a malaria, è logico ritenere che anche nel caso da me osservato si possa pensare a prevalenti lesioni del sistema extrapiramidale donde la consecutiva sindrome clinica dettagliatamente riportata. Data la precocità della comparsa dei sintomi extrapiramidali, la loro entità e prevalenza e la loro relativa fissità (per la loro evidente persistenza a quattro mesi dall'inizio si può anche parlare di stabilità), è ammissibile si possa esser trattato anche nel mio caso di lesioni del tipo di quelle descritte da Reitano.

Ne è risultata una tipica sindrome extrapiramidale di natura malarica con un tipo e decorso clinico veramente rari.

Mi sono limitato sinora a parlare di « sindrome extrapiramidale » e di lesioni prevalenti nei « nuclei della base »; sarebbe ora opportuno procedere ad una maggiore precisazione di sede di lesione. La relativa complessità della sindrome ostacola grandemente tale tentativo; tuttavia qualche osservazione può essere fatta.

Per quanto si possa affermare in linea di massima che nelle varie sindromi extrapiramidali le corrispondenti lesioni anatomo-patologiche difficilmente sono limitate agli uni o agli altri centri del sistema, essendo invece questi vari centri più o meno contemporaneamente compromessi, pur tuttavia sembra che alcuni fatti clinici siano riconducibili prevalentemente a lesioni di determinati centri. Così, l'ipertonia (per quanto la regolazione del tono muscolare sia fenomeno estremamente complesso e dominato dalla funzione di svariati distretti del sistema nervoso), quando ha il carattere dell'ipertonia extrapiramidale, viene generalmente riferita a lesioni del sistema paleostriato, o per lo meno si può dire che nelle forme in cui prevale l'ipertonia extrapiramidale, prevalgono anche alterazioni a carico del paleostriato (Hunt, Sicard, ecc.); ciò ben si osserva nel morbo di Parkinson e nelle sindromi da degenerazione epato-lenticolare (morbo di Wilson; pseudosclerosi di Westphal-Strumpell; morbo di Homén). Così pure la bradicinesia e la deficenza dei movimenti automatici che si associano nel soggetto sano ai movimenti volontari, donde la scarsezza dei gesti espressivi che accompagnano il discorso, l'amimia, la mancanza dei movimenti pendolari delle braccia durante la deambulazione, dovrebbero essere ugualmente riportate a prevalenti alterazioni del sistema pallidale; da lesioni del quale anche dovrebbero dipendere quei fenomeni che si traducono con la comparsa di crisi di pianto e di riso

spastico, probabili fenomeni di « liberazione », forse di origine talamica (Bechterew, Mingazzini), non essendo però ancora ben precisato se dipendenti da lesioni talamiche (che esistono precisamente nel morbo di Parkinson e nella malattia di Wilson, ove frequentemente si hanno crisi di pianto e di riso spastico), o da lesioni lenticolari; in quest'ultimo caso sarebbero interrrotte le vie lenticolari, donde reazioni esagerate dei centri mimico-talamici.

Per la presenza nel malato di una sindrome ipertonica-bradicinesica con amimia e notevolissima riduzione dei movimenti automatici, possono essere sospettate lesioni prevalentemente nel nucleo lenticolare, sia a carico del sistema pallidale (come si ha largamente nelle sindromi parkinsoniane), sia a carico del putamen o del neostriato in genere (putamen e nucleo caudato; come si ha prevalentemente nel morbo di Wilson). Riguardo a quest'ultimo punto, non va infatti dimenticato che la sintomatologia clinica riportata ha dei notevoli punti di contatto con quanto si osserva nelle sindromi cosidette epato-lenticolari e specialmente nel morbo di Wilson; e ciò specialmente per il particolare carattere del disturbo della parola che in questo caso assunse anche il tipo della completa anartria. La disartria del morbo di Wilson presenta alcune caratteristiche proprie; la parola non è scandita come nella sclerosi multipla disseminata; il malato trova un grande ostacolo nell'emissione della parola a causa delle distonie dei muscoli della fonazione (qui documentate dall'esame specialistico), donde la difficoltà iniziale che deve vincere il malato per far funzionare i muscoli fonatori; ed è noto altresì il carattere « esplosivo » che la parola può talvolta assumere in determinati momenti, al che potrebbe corrispondere la alterazione precisamente di quei centri la cui funzione regolatrice del linguaggio anche si esplica (n. lenticolare, Ceni) controllando i rapidi passaggi dallo stato di azione a quello di riposo e viceversa che si susseguono nell'esplicazione del linguaggio parlato (Ceni). Si tende a riconoscere nel putamen la sede prevalente delle lesioni di cui è espressione la particolare disartria dei wilsoniani (De Lisi; Mattirolo; Ceni); e la disartria del nostro malato si avvicina veramente in maniera singolare a quella dei wilsoniani. D'altra parte va ancora ricordato che non solo disturbi della parola sono veramente frequenti nelle sindromi nervose malariche (1) (Castellani e Chalmers parlano addirittura di « aphasic pernicious fever »), ma che anche il particolare carattere « esplosivo » della parola è stato osservato in qualche caso di malaria nervosa; così, tra gli altri, da V. Ascoli (Ascoli riferisce di un caso di perniciosa malarica a tipo letargico in cui esisteva una particolare disartria con scandimento di talune sillabe « cui seguiva tratto tratto la pronuncia precipitosa esplosiva di altre »). Anche i disturbi della scrittura presentati dal malato, che andarono sino ad un certo punto paralleli con quelli della parola articolata, possono rientrare in questo ordine di

(1) Sacchi e Adsersen (citati da Ascoli) riferiscono un caso di disartria malarica in cui il disturbo insorse in terza giornata di malattia e migliorò nettamente in seguito al trattamento antimalarico: il disturbo consisteva in ciò che la parola era lenta, impacciata, erano presenti dei lunghi intervalli tra una sillaba e l'altra, e il malato trovava una certa difficoltà nel trovare la parola. La voce non era sonora e mancava completamente di espressione. Tale tipo di disartria corrisponde assai da vicino, specie per quanto riguarda la voce e l'espressione a quello del nostro malato. Nel caso di Sacchi e Adsersen esisteva inoltre notevole midriasi bilaterale, scarsa reattività pupillare alla luce e alla accomodazione e ageusia destra.

considerazioni; essi si osservano precisamente nelle lesioni del lenticolare e sarebbero causati dal tremore (quando presente; nel mio caso, assente) e dalle distonie dei muscoli del braccio e della mano per cui non potrebbero mai raggiungere lo stato di agrafia completa (Ceni); e qui realmente agrafia completa non c'era, in quanto il tentativo di scrivere parole raggiungeva in parte il suo scopo, limitatamente però alla prima e alla seconda lettera della parola, che erano tuttavia notevolmente alterate nel loro aspetto grafico ma ancora riconoscibili, mentre irriconoscibili diventavano le lettere successive.

Tenendo conto della sintomatologia clinica, e della possibilità di spiegare i vari sintomi con lesioni extrapiramidali, credo sia autorizzato di parlare in questo caso di vera e propria sindrome extrapiramidale malarica in senso stretto; che tutto quanto ha presentato il malato sia esclusivamente di genesi extrapiramidale, non può essere sicuramente affermato; anzitutto, perchè si sa dall'anatomia patologica della malaria la particolare frequentissima diffusione delle lesioni, anche se in qualche raro caso esse sono relativamente circoscritte; secondariamente, perchè nel malato studiato vi era stata una netta sindrome comatosa con qualche fatto che può far pensare anche a lesioni non extrapiramidali nel senso comune della parola; tra l'altro, la grandissima tachicardia che aveva i caratteri della paralisi del vago con conseguente perdita del tono miocardico, e la profonda alterazione del ritmo respiratorio di tipo bulbare (respiro periodico del tipo Cheyne-Stokes); in realtà è noto che alterazioni del ritmo respiratorio sono state con frequenza registrate nell'encefalite epidemica e nei conseguenti cosidetti postumi, ma anche in questi casi è difficile dire quale sia la sede precisa delle alterazioni. Qui possiamo dire che questi segni « bulbari » rapidamente scomparvero con il trattamento antimalarico a differenza degli altri sintomi nervosi, con il che si sarebbe indotti a pensare a sedi e a tipo di lesione diversi da quelli responsabili della rimanente sindrome, e quindi più probabilmente bulbari; al qual riguardo va anche ricordato che qualche altro sintomo rimasto stabilmente nel malato (alterazioni di alcuni muscoli del laringe, del faringe e anche della lingua, che veniva sporta deviata a sinistra) andava riportato più che altro ad alterazioni del tono e dell'automatismo e non a lesioni nucleari, bulbari (1).

Concludendo si può dire che in soggetto che mai aveva presentato malaria o encefalite, e che non presentava segni di lues, di arteriosclerosi, e di alcun'altra malattia nervosa, in coincidenza con i primi attacchi di un'infezione malarica estivo autunnale con impronta perniciosa e comatosa, si è rapidamente instaurata una sindrome nervosa che per i suoi caratteri e per il suo decorso va classificata quale sindrome extrapiramidale malarica in senso stretto.

Sindromi nervose extrapiramidali malariche e postmalariche sono state non raramente descritte; ma forme con il tipo e decorso quali si sono osservati nel caso studiato, risultano estremamente rare.

---

(1) La sintomatologia presentata dal malato era prevalente a sinistra: il malato aveva subìto molti anni prima un trauma al cranio precisamente a sinistra (ferita da scheggia di granata alla regione frontale sinistra). Mettere in relazione i due fatti mi sembra però totalmente arbitrario, data la superficialità della ferita, la mancanza di alterazioni del tavolato osseo, la completa assenza di sintomatologia nervosa al momento del trauma e di alcun reliquato successivamente. Più di un semplice accenno credo non si possa fare.

RIASSUNTO.

Viene segnalato ed analizzato un caso tipico di sindrome nervosa malarica extrapiramidale (sindrome ipertonica-bradicinetica) insorto durante una forma grave perniciosa-comatosa.

RICHIAMI BIBLIOGRAFICI.

I più importanti dati bibliografici sull'argomento si trovano in vari trattati sulla malaria e particolarmente in:

ASCOLI. *La malaria.* U.T.E.T., 1915.
MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica.* Vallardi, 1902.
CONTI. *La malaria.* Gallizzi, Sassari, 1910.
ALPORT. *Malaria and its treatment.* London, J. Bale, 1919.
CASTELLANI e CHALMERS. *Manual of tropical Medicine,* 1910.
SCHIASSI. *La malaria atipica.* Cappelli, Bologna, 1922.
ANDERSON. *Malarial psychoses and neuroses.* Oxford Un. P., 1927.

Vedi inoltre:

ALEXIEFF. Centr. allg. Path., 35, 1924-25.
BASTIANELLI e BIGNAMI. Boll. Soc. Lancisiana, 1890, 179.
BENHAMOU. Presse méd., 1933, n. 92, 1833.
CANTIERI. Riv. Clin. Med., XIII, 1912, fasc. 15-16-17.
CATTERUCCIA. Policlinico, Sez. Prat., XXXVII, 1930, 93.
CENI. Rass. Clin. Scient., I.B.I., 1931, 289.
COMMESSATTI. Morgagni, 1926, n. 5.
DÜRCK. Arch. f. Schiffs.- u. Trop. Hyg., XXI, 1917, n. 7.
ID. Münch. Med. Wschr., LXVIII, 1921, 33.
ID. Arb. ü. Trop. Kr., B. Nocht zu sein 70° Geb., 1927.
LÉPINE, BOISSEL e DECHAUME. Presse méd., 1922, n. 93, 1014.
LIMENTANI. Accad. Sc. med. di Ferrara, 3 giugno 1925.
MASELLI. Policlinico, Sez. Med., XXXIV, 1927.
MELDOLESI. Malattie del cuore, 1924.
ID. Riv. oto-neuro-oft., III, 1926.
MONTELEONE. Policlinico, Sez. Med., XXXII, 1925.
MARINESCO. Ann. de Méd., 1921, n. 1.
OESTERLIN. Ztschr. ges. Neur. u. Phych., 57, 1920.
PERWUSCHIN. Cit. da REITANO.
PENDE. Policlinico, Sez. Med., 1906, 189.
REITANO. Policlinico, Sez. Med., XXXIV, 1927, 49.
SCHUPFER. Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1901.
ID. Policlinico, Sez. Med., 1902, 145 e 193.
WALTERSHOFER. Münch. med. Wschr., 1919, 803.
ZAMBONATI. Riv. Veneta Sc. Med., 1914.

II.

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Pavia.
Direttore: Prof. Luigi Villa.

Studi sulla chetonemia spontanea e provocata come prova funzionale del fegato

Dott. Peppino Zorzoli, assistente volontario.

In alcune ricerche sperimentali recentemente pubblicate ho studiato con particolare riguardo il comportamento della chetonemia di fronte a diversi tipi di dieta, sia in individui sani o per lo meno esenti da lesioni rilevabili a carico del fegato, sia in individui palesemente epatopazienti.

Ho allora fatto notare come non tutte le malattie epatiche siano caratterizzate da un disturbo della chetoregolazione tale da portare ad un aumento palese dei corpi chetonici ematici sia primitivo sia secondario a diete appropriate. Infatti, di fronte a malattie epatiche che presentavano tale caratteristico comportamento nella chetonemia, ve ne erano, nei casi da me riportati, altre in cui il tasso chetonemico non solo non era superiore alla norma, ma talora era nettamente inferiore e in cui il comportamento della chetonemia non era affatto influenzabile dalle diete comunemente ritenute ad azione chetogena.

Come appartenenti al primo gruppo sono risultate, dalle mie esperienze, le malattie epatiche con ittero, prevalentemente a carattere acuto febbrile; in queste infatti ho potuto dimostrare, come già Seeling, una chetosi manifesta, nettamente in rapporto con la malattia e legata al suo decorso.

Al secondo gruppo invece sono risultati appartenere i casi di malattie epatiche non itteriche, a carattere cronico, e in special modo le cirrosi epatiche in stadio avanzato, tendenti verso l'abolizione di ogni capacità funzionale dell'organo.

Sulla interpretazione da dare ai risultati da me ottenuti non mi sono allora molto dilungato. Ho prospettato l'ipotesi che, essendo le chetogenesi una funzione propria al fegato (Stant, Clerc, Brentano, Pende, Bufano), fosse più logico attendersi, nelle lesioni diffuse dell'organo, una diminuzione che non un aumento della chetonemia (Pende, Brentano, Bufano), come espressione diretta di una insufficienza dell'organo nella esplicazione di questa sua particolare funzione. E in questo senso concordano i dati di chetonemia anormal-

mente bassa e la influenza negativa delle diete non idrocarbonate sul tasso chetonemico nei casi di cirrosi da me studiati.

Circa il comportamento diametralmente opposto ottenuto nelle epatopatie itteriche, oltre alla deficente chetoossidazione intraepatica, già prospettata da altri autori, ho avanzato l'ipotesi del possibile intervento di fattori extraepatici, quali la disturbata chetolisi in sede renale e muscolare (Maffer e Grunbaum, Griesbach, Chaikopp e Soskin, Brentano, Snapper, Neuber) indotta forse dallo stato itterico stesso, la alterata funzione digestiva prodotta da un blocco biliare completo e talora lo stato febbrile concomitante.

Sulla base di tali risultati così discordanti e poco chiari nella loro comprensione ed interpretazione, ho voluto riprendere e continuare lo studio di tale argomento sotto punti di vista e con modalità diverse. Ho voluto cioè studiare, in sani e in epatopazienti ed anche in soggetti affetti da diabete mellito e da morbo di Flaiani-Basedow, il comportamento e le modificazioni della chetonemia secondarie ad iniezione di adrenalina, talora associata ad assunzione per via orale di butirrato di sodio, e talora anche l'influenza del solo butirrato di sodio sulla chetonemia.

Viene segnalata da qualche anno l'azione dell'adrenalina sul ricambio dei corpi chetonici. Si sa cioè, dai dati di qualche Autore, che l'adrenalina produce talora un sensibile aumento dei corpi chetonici ematici.

Hubbard e Wright per primi notarono nell'uomo un aumento dei corpi chetonici nel sangue dopo iniezione di 1 mmgr. di adrenalina.

In seguito altri autori si occuparono dell'argomento, ottenendo risultati non sempre perfettamente concordanti. Così Raat in cani tenuti a digiuno osservò dopo l'adrenalina un forte aumento dei corpi chetonici nel sangue; Kugelmann pure trovò nell'uomo aumento dei corpi chetonici ematici dopo un'ora dall'iniezione di adrenalina. Salomonsen in bambini osservò aumento della chetonemia dopo adrenalina, tanto più evidente quanto più i soggetti studiati si trovavano in istato di carenza di carboidrati.

Seeling invece trovò in malati di fegato, o nessuno o un aumento minimo della chetonemia dopo iniezione di adrenalina.

Recentemente Gherardini e Brasi trovarono aumento della chetonemia dopo adrenalina tanto in sani quanto in epatopazienti, più evidente in questi ultimi, con tendenza però alla diminuzione ed anche all'abolizione di detta chetosi adrenalinica nelle forme di insufficenza epatica grave.

Brentano propende per un aumento della chetonemia dopo adrenalina, che, scarso in individui sani, si accentua invece in particolari condizioni patologiche del biochimismo caratterizzate dalla comparsa di creatina nelle urine. L'adrenalina, sempre secondo Brentano, non porterebbe invece nessuna modificazione della chetonemia in epatopazienti in cui non sia concomitante una creatinuria.

Altri autori hanno studiato il comportamento della chetonuria dopo adrenalina. La maggior parte di essi (Anderson, Hirselhom e Pollak, Beumer) sono concordi nell'ammettere un aumento della escrezione dei corpi chetonici sia in uomini che in animali dopo iniezione di adrenalina, purchè soggetti a forte carenza di carboidrati. In individui invece in normali condizioni di nutrizione non si avrebbe nessuna apprezzabile modificazione.

Gherardini e Brasi trovano aumento dei valori percentuali dei corpi che-

tonici nelle urine, che però non ha riscontro nei valori assoluti di eliminazione, i quali in genere o sono immutati o sono lievemente diminuiti per l'azione dell'ormone adrenalinico.

Circa le modalità d'azione dell'adrenalina in questi fenomeni la maggior parte degli sperimentatori è d'accordo nell'ammettere che questo aumento della chetonemia sia da attribuire all'azione glicogenolitica dell'ormone con consecutiva diminuzione del glicogeno epatico; verrebbe così a stabilirsi, per l'azione adrenalinica, una delle condizioni ritenute comunemente responsabili allo stabilirsi di una chetosi.

Ho già detto che, oltre all'azione dell'adrenalina sul tasso chetonico, ho pure studiato l'azione dell'adrenalina associata al butirrato di sodio somministrato per via orale e talora anche l'azione del solo butirrato di sodio.

L'acido butirrico già da Embden era stato riconosciuto come la sostanza più atta a formare corpi chetonici. Recentemente dal Brentano è stato usato pure sotto forma di butirrato di sodio come sostanza chetogena per studi sulla chetonemia. L'acido butirrico sostituisce vantaggiosamente gli olii e i grassi in genere che, per il loro contenuto oscillante in acidi grassi e per le ulteriori scissioni digestive che devono subire nell'intestino, si prestano male ad una valutazione esatta ed oggettiva, in relazione al tempo e alla quantità, delle sostanze chetogene pervenute all'assorbimento.

L'acido butirrico invece, somministrato sotto forma di butirrato di sodio, abbandona subito lo stomaco, nell'intestino non ha bisogno di ulteriore scissione e viene rapidamente assorbito. Oltre a ciò, esso permette una valutazione esatta della quantità di acido butirrico somministrato. Esso, dato sotto forma di sale sodico alla dose di 30 gr., non dà luogo in generale a nessun particolare disturbo. Per il suo odore e sapore estremamente sgradevole, anzichè somministrarlo, come il Brentano, in ostie, ho preferito portarlo direttamente nello stomaco sotto forma di soluzione acquosa per mezzo di una sondina gastrica.

Quando al butirrato ho associato l'adrenalina, somministravo prima il butirrato di sodio con la metodica suddetta, e quindi immediatamente praticavo l'iniezione endomuscolare di adrenalina.

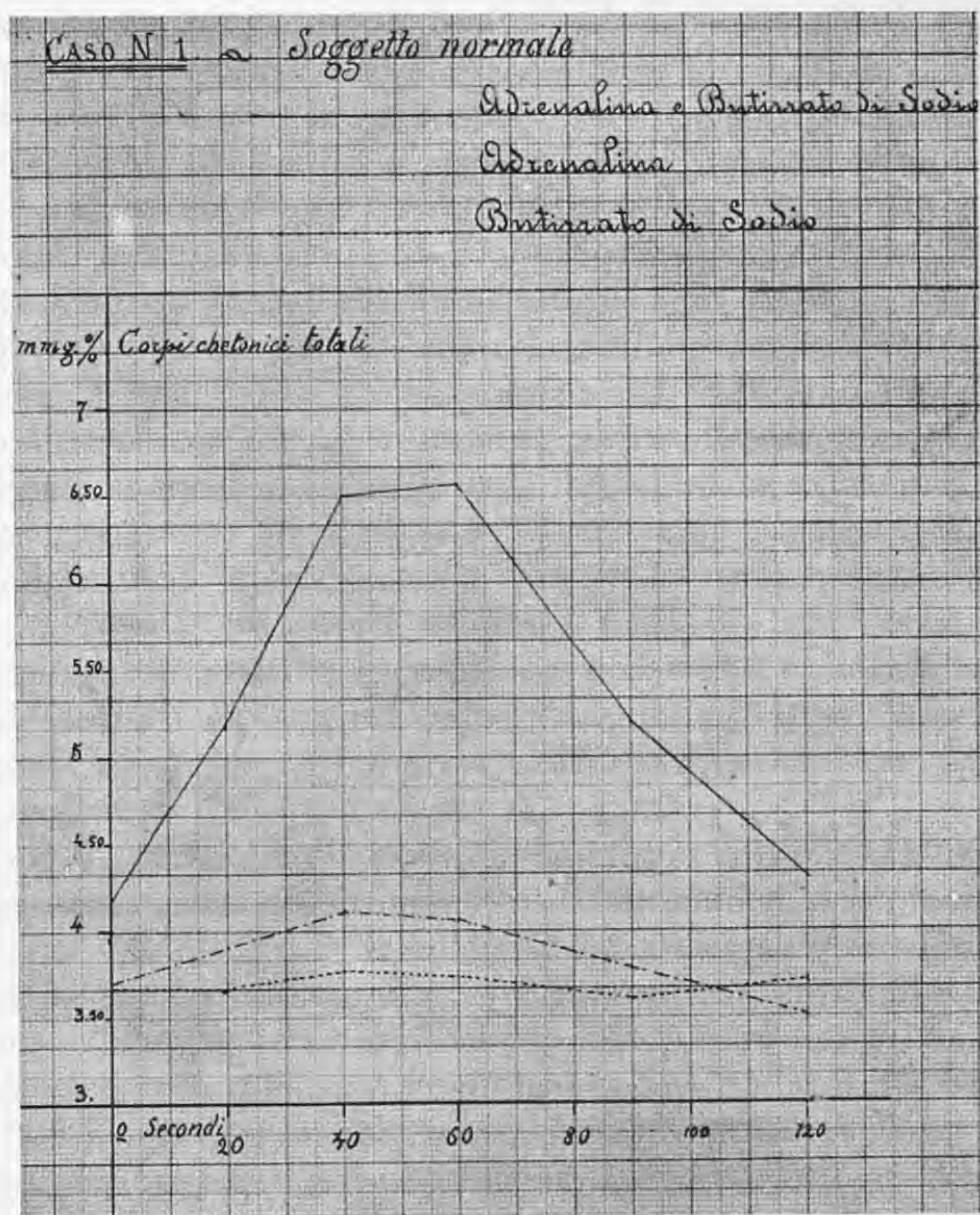
I prelievi, dopo il primo praticato a digiuno, sono stati fatti di mezz'ora in mezz'ora, talora anche di venti in venti minuti, seguendo in generale la curva chetonemica fino a due ore dopo la somministrazione del farmaco.

Soggetti normali: Esamineremo separatamente l'azione dell'adrenalina, quella del butirrato di sodio e in ultimo l'azione dell'adrenalina e del butirrato associati.

Chetonemia adrenalinica: L'iniezione di adrenalina in soggetti sani comporta modificazioni più o meno evidenti ma costanti della chetonemia; tali modificazioni consistono essenzialmente e costantemente in un aumento dei valori chetonemici percentuali. L'iperchetonemia adrenalinica, sempre nettamente dimostrabile dopo 20-30 minuti dall'iniezione, raggiunge i valori massimi in generale dopo un'ora, si mantiene quindi a valori pressochè invariati tra l'ora e l'ora e mezza dall'iniezione con lieve tendenza alla diminuzione, e quindi discende rapidamente, dopo due ore, talora a valori leggermente superiori, tal'altra a valori inferiori alla chetonemia di partenza.

L'entità dell'aumento varia da caso a caso per ragioni non valutabili;

esso raggiunge un massimo di mgr. 1,43 nel caso n. 3 e un minimo di mgr. 0,30 nel caso n. 1. Da notare il fatto che nello stesso individuo due curve chetonemiche, eseguite in giorni diversi nelle stesse condizioni sperimentali, hanno dato risultati quantitativamente non perfettamente concordanti, poichè, mentre in una prima prova si ebbe un aumento massimo di soli mmgr. 0,30, nella seconda l'aumento massimo raggiunto dopo un'ora dall'iniezione fu di mmgr. 1,03 %. Non saprei dire quali elementi siano intervenuti in questo caso a determinare tale diversità di comportamento.

Dall'insieme dei dati riportati possiamo affermare che l'adrenalina possiede, nel soggetto sano, un'azione abbastanza evidente sulla chetonemia, la quale si manifesta sempre con un aumento talora notevole, talora invece appena percepibile e comunque minimo, dei valori chetonemici percentuali.

Chetonemia da butirrato di sodio: L'ingestione di butirrato di sodio alla dose di 30 gr. non determina in genere modificazioni sicuramente evidenti ed apprezzabili della chetonemia. In un solo caso (caso n. 2) esso ha determinato un aumento di mgr. 1,05 % dal valore iniziale di partenza, dopo un'ora dall'ingestione. Negli altri casi non è stato possibile dimostrare una influenza netta sulla chetonemia. L'aumento di mgr. 0,08 % in un caso e mgr. 0,03 % nell'altro sono di tale piccola entità da non poter dar luogo a deduzioni probative.

Brentano, in esperienze analoghe, non ha trovato, in soggetti sani, alcuna modificazione apprezzabile della chetonemia in seguito all'ingestione di butirrato di sodio. Egli attribuisce questo particolare comportamento alla prontezza con cui i corpi chetonici formati in eccesso in seguito all'ingestione del butirrato vengono, in normali condizioni, distrutti dai poteri ossidativi dell'organismo.

Chetonemia da adrenalina e butirrato di sodio associati: Quando nei soggetti sani l'ingestione di butirrato di sodio si associa all'azione dell'adrenalina, si ottengono aumenti della chetonemia molto più evidenti che per l'azione separata dei due farmaci.

Nei casi da me osservati l'aumento della chetonemia va da un massimo di mgr. 4,08 % nel caso n. 2, a un minimo di mgr. 1,15 % nel caso n. 4.

Il massimo della chetonemia è raggiunto nei prelievi praticati fra il 40° e il 60° minuto, in qualche raro caso il massimo è ottenuto dopo un'ora e mezza; ma anche nei prelievi successivi la chetonemia si mantiene piuttosto elevata, per cui dopo 2 ore si ottengono valori che sono ancora nettamente superiori ai valori di partenza.

L'associazione delle due sostanze quindi, oltre a dare valori massimi della chetonemia più elevati, produce anche una maggior durata dello squilibrio in eccesso.

Dall'osservazione comparativa delle diverse curve chetonemiche nei singoli soggetti, si vede come in genere vi sia una certa proporzionalità di risposta ai tre diversi tipi di stimoli chetogeni in ogni singolo individuo; vale a dire che in quei soggetti in cui si ebbe una scarsa iperchetonemia da adrenalina e ancor più da butirrato, si ebbero pure le risposte più basse per la somministrazione associata delle due sostanze, e viceversa, ove furono particolarmente tanto elevati i valori così da butirrato come da adrenalina isolati (caso n. 2), anche la curva da somministrazione associata presentò i valori più alti. Questo fatto deporrebbe per una certa diversità individuale di regolazione chetonemica.

Dall'osservazione complessiva dei risultati fin qui esaminati possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1) nei soggetti sani l'adrenalina possiede un effetto evidente sulla chetonemia, che si manifesta con un aumento costante, benchè talora molto scarso, dei corpi chetonici ematici;

2) il butirrato di sodio somministrato per via orale alla dose di 30 gr. non pare avere un'azione intensa e costante sulla chetonemia;

3) l'azione associata dei due prodotti porta ad un aumento cospicuo e costante della chetonemia, aumento che è nettamente superiore a quello che si ottiene con la sola adrenalina e talora col butirrato di sodio.

***

Passerò ora a studiare il comportamento della chetonemia nelle stesse condizioni sperimentali in soggetti portatori di malattie epatiche. Ho scelto a tal uopo soggetti in cui la malattia epatica fosse sicuramente manifesta; mi sono servito in parte degli stessi ammalati già studiati nella precedente nota, e in parte di nuovi soggetti ulteriormente ricoverati in Istituto per epatopatie diverse.

La casistica riportata contempla i seguenti casi: 6 casi di cirrosi epatica, uno dei quali in fase epatomegalica con concomitante ittero; 3 casi di carcinomatosi del fegato, due di essi con ittero; 1 caso di fegato da stasi cronica in soggetto uremico; 2 casi di ittero catarrale; 2 di ittero da calcolosi; e infine 1 caso di epatite acuta infettiva con ittero, a decorso letale.

Per tutti questi casi ho seguito la stessa metodica sperimentale usata nei soggetti sani. In taluni casi ho pure studiato il comportamento distinto delle due frazioni chetoniche: acetone e acido diacetico da una parte e acido betaossibutirrico dall'altra anzichè il comportamento globale dei chetoni.

Chetonemia a digiuno in epatopazienti. Per quello che concerne la chetonemia a digiuno nei soggetti epatici ho ottenuto in genere risultati che collimano con quelli riportati nella precedente nota. Ho visto cioè che non tutte le malattie epatiche presentano valori chetonemici a digiuno superiori alla norma, poichè in tal senso si comportano solo le epatopatie itteriche in genere e particolarmente gli itteri infettivi, mentre le epatopatie non itteriche croniche, e specialmente le cirrosi in stadio avanzato, non presentano nessuna tendenza alla chetosi, anzi molto spesso si rinvengono in tali forme valori chetonemici a digiuno che sono inferiori alla norma.

Chetonemia adrenalinica in epatopazienti. Le modificazioni della chetonemia apportate dall'adrenalina in epatopazienti sono diverse in entità da caso a caso; vi sono forme epatiche che reagiscono molto debolmente all'iniezione di adrenalina, con aumento scarso e talora insignificante del tasso chetonemico, mentre al contrario in altre forme morbose del fegato l'adrenalina produce una vera iperchetosi.

In linea di massima si può affermare che quelle epatopatie che risentono molto scarsamente l'iniezione di adrenalina sono quelle stesse che presentano valori chetonemici a digiuno anormalmente bassi, sono cioè le forme di cirrosi conclamata; mentre quelle epatopatie che pare reagiscano con aumento molto più cospicuo alla iniezione di adrenalina sono le stesse che presentano le chetonemie a digiuno più elevate: in genere le forme decorrenti con ittero.

Nei soggetti del primo gruppo, comprendenti 6 casi di cirrosi, un caso di carcinomatosi diffusa del fegato senza ittero, e un caso di fegato da stasi cronica, ho ottenuto differenze in eccesso da mmgr. 0,67 % nel caso n. 13 a mmgr. 0,065 nel caso n. 6 per i corpi chetonici totali. Limiti di oscillazione dunque, di massima, nettamente inferiori a quelli ottenuti nei soggetti sani. In un solo caso, una cirrosi iniziale in fase epatomegalica, si è ottenuto un aumento di mgr. 1,43 % superiore quindi al massimo ottenuto nei sani, mentre negli altri soggetti l'aumento è stato sempre inferiore a 1 mgr. %.

Per quanto riguarda le modificazioni delle due frazioni chetoniche, acetone e acido diacetico da una parte, ac. betaossibutirrico dall'altra, in quei casi in cui furono dosati separatamente, pare prevalgano gli squilibri a carico delle due prime frazioni, mentre le modificazioni dell'ac. betaossibutirrico sono quasi sempre più scarse.

In conclusione si vede come questo gruppo di epatopatie presenti scarsissima variazione del tasso chetonemico di fronte alla adrenalina. Questo comportamento è in genere più accentuato nelle epatopatie gravi quando si avvicinano all'insufficienza epatica totale, come è nel caso n. 6, in cui si

tratta di un paziente cirrotico con ascite intensa in stadio di coma epatico terminale. Esso è pure evidente nel caso n. 9 in cui è visibile, col peggioramento della malattia nel prosieguo di tempo, una sempre più scarsa risposta del tasso chetonemico agli stimoli chetogeni.

Come ho già detto in antecedenza, tale comportamento non è costante nelle malattie epatiche, poichè alcune altre, in ispecie quelle che presentano a digiuno chetonemie superiori al normale, quasi costantemente rispondono in modo netto alla iniezione di adrenalina con aumento cospicuo del tasso chetonemico. Così, dall'osservazione delle tavole si vede come le forme morbose del fegato in cui si registra un maggior squilibrio in aumento della chetonemia consecutivo ad adrenalina, sono le forme di ittero catarrale, ove pure i valori chetonemici a digiuno sono più elevati: infatti nei casi da me riportati si osserva un aumento di mmgr. 2,16 % in uno e mmgr. 6,65 % nell'altro. In quest'ultimo caso, con la scomparsa dell'ittero e consecutiva discesa a valori normali della chetonemia a digiuno, si osserva pure una netta diminuzione della iperchetonemia adrenalinica entro limiti normali. Questo comportamento sembrerebbe essere in rapporto con l'andamento della malattia e concorda con osservazioni analoghe fatte da De Flora.

Comportamento pressochè identico a quello degli itteri catarrali presentò un caso di epatite acuta infettiva con ittero, in soggetto con focolaio pneumonico, venuto a morte (caso n. 20).

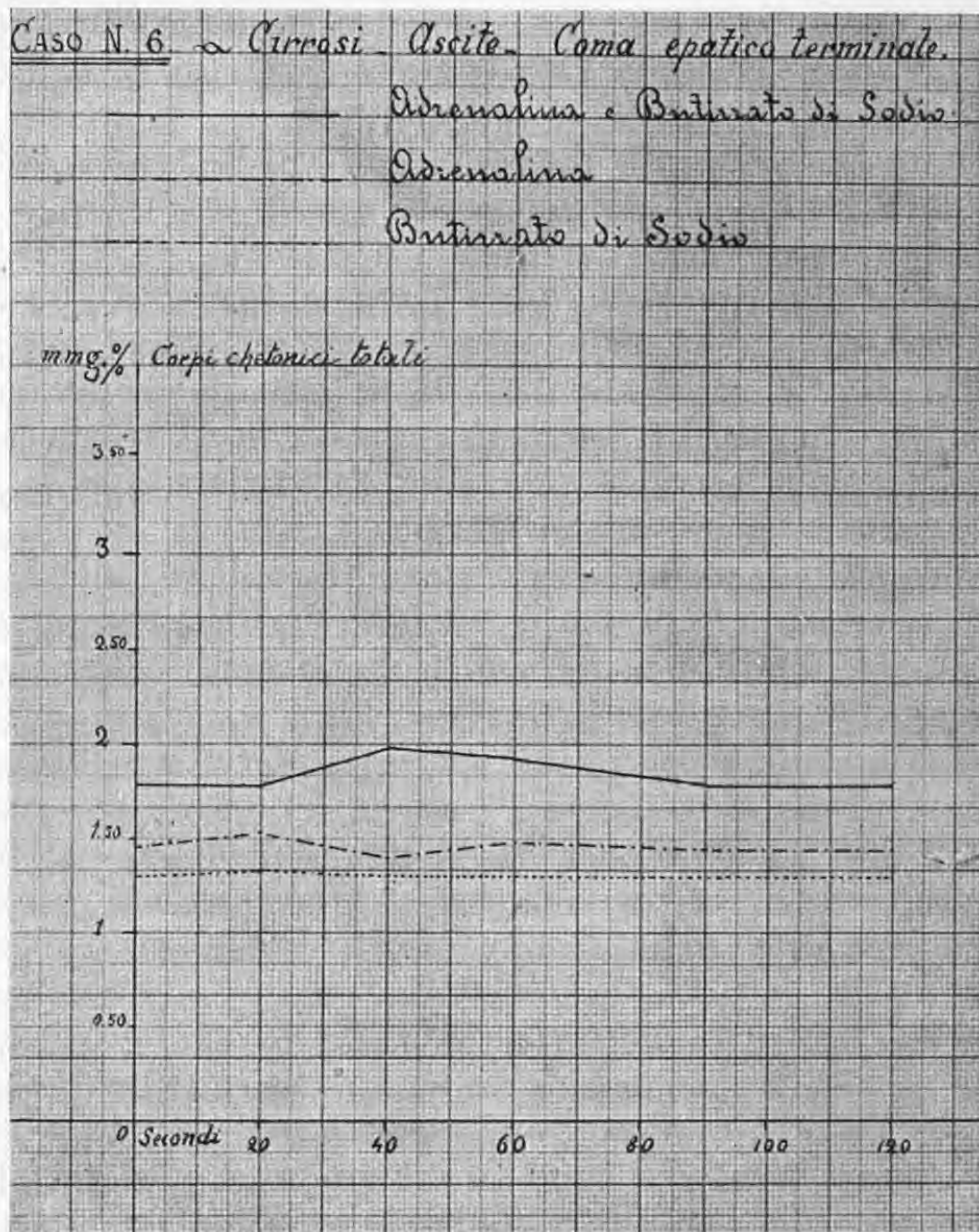
Altre forme morbose in cui si è notata un'influenza netta sulla chetonemia da parte dell'adrenalina sono le calcolosi epatiche complicate da ittero (2 casi) nei quali gli squilibri in eccesso risultano pure superiori a quelli verificatisi nei soggetti normali.

Risposte non costanti si hanno in due casi di carcinomatosi epatica complicata da ittero; nel primo di questi (caso n. 14) due curve chetonemiche eseguite a breve distanza presentano un comportamento pressochè normale, nell'altro invece (caso n. 18, carcinomatosi diffusa globale del fegato) non si ebbe nessuna modificazione dopo adrenalina del tasso chetonemico a digiuno.

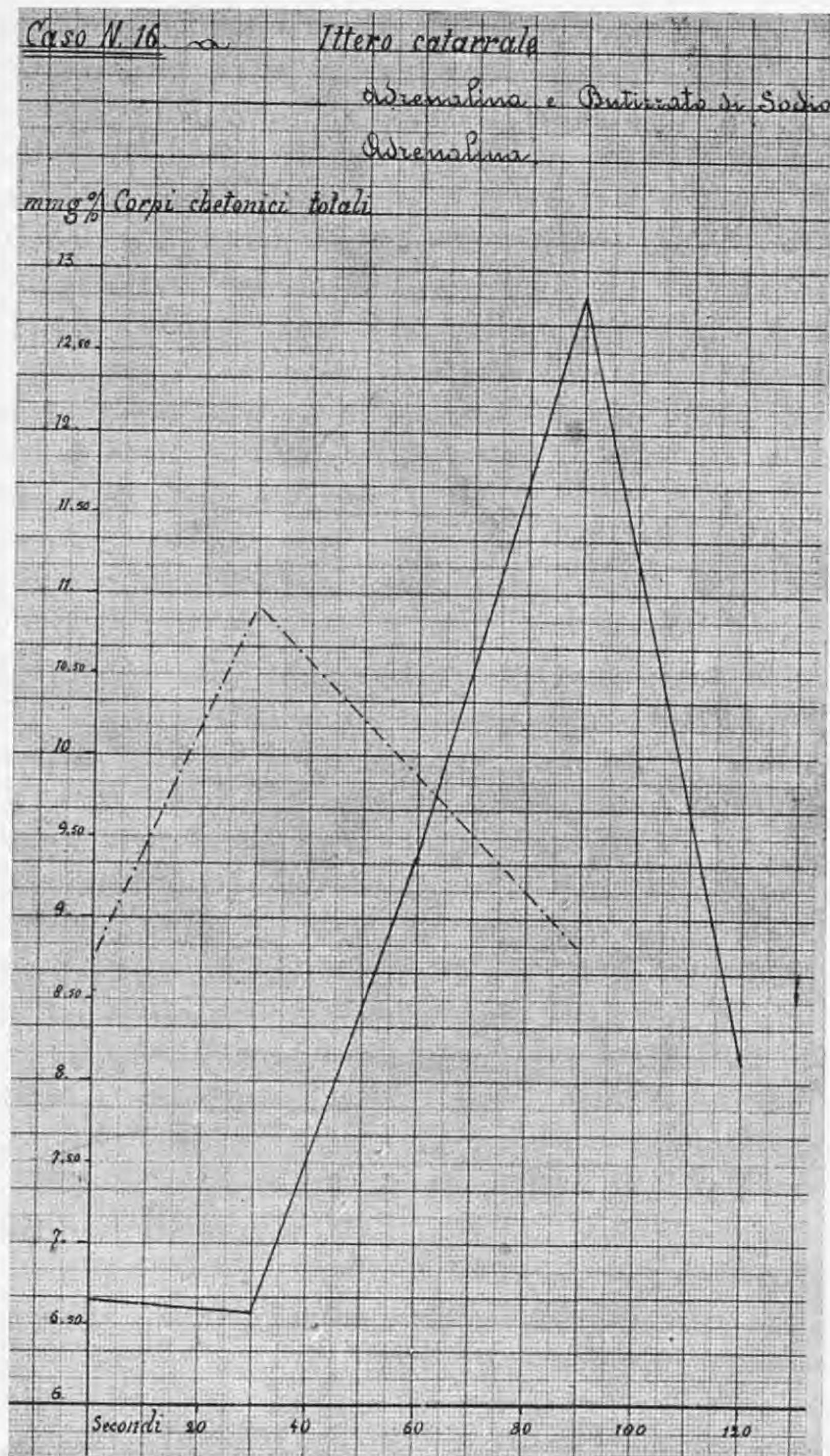
Curve chetonemiche da butirrato di sodio in epatopazienti. Il butirrato di sodio ingerito da solo non è capace di determinare negli epatici in genere, come del resto in soggetti sani, modificazioni del tasso chetonemico degne di nota. In un solo caso, tra i pochi esperimenti sotto tale punto di vista, si è avuta una netta modificazione del tasso chetonemico consecutivo all'ingestione di 30 gr. di butirrato. È questo uno dei casi di ittero infettivo (caso n. 17), in cui il butirrato di sodio da solo ha innalzato la chetonemia da mmgr. 8,95 % (valore iniziale) a un massimo di mmgr. 11,09 % dopo un'ora e mezza, portando quindi ad un aumento di mmgr. 2,14 %. Faccio notare che questo caso era lo stesso che aveva dato reazione più intensa alla sola iniezione di adrenalina con un aumento di mmgr. 6,65 %.

Curve chetonemiche da butirrato di sodio e adrenalina associati in epatopazienti. Abbiamo già visto come nei soggetti sani l'associazione di queste due sostanze rinforzi notevolmente l'azione di ciascuna di esse separatamente somministrate. Negli epatopazienti il comportamento della chetonemia per l'azione associata delle due sostanze non è costante, come nei sani, ma presenta diversità di comportamento da caso a caso.

Nel primo gruppo di malattie epatiche comprendente le cirrosi, noi vediamo che l'associazione dà modificazioni della chetonemia molto scarse. Gli aumenti della chetonemia variano da un massimo di mmgr. 1,15 % (caso n. 10) a un minimo di mmgr. 0,196 % (caso n. 6), variazioni quindi di entità molto scarsa e comunque inferiori agli aumenti che in analoghe condizioni si ottengono nei sani.

Particolarmente poco influenzabile appare la chetonemia nel caso n. 6, ove già sono state pressochè negative le prove isolate dell'adrenalina e del butirrato. Degno di nota il fatto che trattasi, in tale caso, di una forma di cirrosi in stadio avanzato con ascite intensa e con i sintomi di insufficenza epatica globale. Analogo comportamento presenta il caso n. 10.

Particolarmente interessanti sono pure i dati comparativi del caso n. 9. In questo caso di cirrosi epatica, una prima curva chetonemica da sola adrenalina, eseguita il 25 giugno 1933 quando la forma morbosa era alla sua manifestazione iniziale in fase epatomegalica senza ascite, dà un aumento della chetonemia di mmgr. 1,45 %, mentre una seconda curva chetonemica da adrenalina e butirrato associati, eseguita il 10 aprile 1934 quando la forma morbosa era molto progredita e quando erano insorti i sintomi di insufficienza epatica globale con ascite intensa, porta una modificazione molto più scarsa della chetonemia con un aumento di 1,05 %.

Questi casi sembrerebbero dimostrare in modo chiaro come all'insufficienza epatica si associ sovente questa negatività di reazione agli stimoli chetogeni, vale a dire questa incapacità dell'organo leso a formare corpi chetonici, e come questa stessa vada di pari passo col progredire del male.

Ma, come già abbiamo visto succedere per la chetonemia da adrenalina, non tutte le malattie epatiche sembrano rispondere nel modo ora descritto all'associazione adrenalina-butirrato di sodio, poichè alcune epatopatie, e particolarmente le epatopatie itteriche a carattere acuto presentano un comportamento diametralmente opposto. Questo fatto è particolarmente evidente nei due casi di ittero catarrale, quegli stessi che dettero reazione più forte alla semplice iniezione di adrenalina. Infatti in uno di essi (caso 17°) la semplice somministrazione di butirrato di sodio senza adrenalina innalzò la chetonemia da mmgr. 8,95 % a mmgr. 10,48 % dopo un'ora, cioè dette

un aumento di mmgr. 2,14 % dal valore iniziale, e nell'altro (caso n. 16) l'associazione adrenalina e butirrato di sodio portò ad uno squilibrio in eccesso di mmgr. 6,18 %, innalzando la chetonemia dal valore iniziale di 6,64 % a un massimo di mmgr. 12,82 % dopo un'ora e mezza.

Pure una modificazione considerevole della chetonemia si verificò nel caso n. 20 (epatite acuta infettiva), in cui si ebbe un aumento massimo di mmgr. 5,22 % per l'azione associata di adrenalina e butirrato di sodio. Curve chetonemiche lievemente superiori a quelle ottenute in soggetti normali si ebbero pure, sempre per l'azione dell'adrenalina e del butirrato, in due casi di ittero da calcolosi epatica, in uno dei quali si verificò un aumento di mmgr. 3,05 % (caso n. 15) e nell'altro di mgr. 1,37 % (caso n. 19).

Infine, un caso di carcinomatosi diffusa del fegato con ittero da occlusione (caso n. 18), quello stesso che già abbiamo visto non aver risentito in alcun modo l'azione dell'adrenalina, dette pure risposta molto scarsa all'associazione adrenalina-butirrato, con una lieve modificazione in eccesso del tasso chetonemico a digiuno che sale da mmgr. 6,21 % a mgr. 6,51 % dopo un'ora.

***

Da questi dati, fin qui esaminati, risultano alcuni fatti che è bene mettere in evidenza.

La iperchetonemia a digiuno non è, come già ebbi occasione di affermare altrove e come d'altronde pensano anche altri autori, (Dominici, Oliva, De Flora, Gherardini, Brentano, Seeling, Scherk, ecc.) un reperto costante nelle malattie epatiche; in tal senso si comportano, nei casi da me sperimentati, solo le malattie epatiche con ittero e in particolare le epatopatie itteriche a carattere acuto febbrile, mentre invece le epatopatie croniche non itteriche e particolarmente le cirrosi atrofiche in stadio avanzato danno valori chetonemici a digiuno o normali o più bassi dei valori normali.

Le modificazioni apportate sul tasso chetonemico dall'adrenalina, dal butirrato di sodio, dall'adrenalina e dal butirrato di sodio associati, nelle malattie epatiche globali a carattere cronico non itteriche appaiono nettamente inferiori a quelle ottenute coi medesimi accorgimenti nei soggetti normali. La reattività di fronte ai suddetti stimoli diminuisce progressivamente man mano che le condizioni del fegato si avvicinano all'esaurimento totale di ogni capacità funzionale.

Le malattie epatiche itteriche e particolarmente le epatopatie itteriche a carattere acuto febbrile presentano al contrario una reattività agli stimoli chetogeni nettamente superiore a quella dei soggetti normali; tale esagerata reattività sembra diminuire parallelamente al regredire della forma morbosa.

In genere si osserva un certo parallelismo fra le diverse curve chetonemiche dei singoli soggetti, nel senso che nello stesso individuo le reazioni ai diversi stimoli chetogeni o sono tutte intense (casi 16° e 17°) o sono tutte deboli (casi 6° e 10°).

Anche negli epatici però, come già nei sani, l'azione dell'adrenalina associata all'ingestione di butirrato è sempre maggiore di quella dei due prodotti isolati.

Il butirrato di sodio da solo ha dato reazione nettamente positiva, contrariamente a quello che succede nel sano, in un caso di ittero catarrale.

*
* *

Prima di addentrarci nella discussione ed interpretazione dei dati analitici fin qui considerati, sarà bene prendere in considerazione le modalità con cui presumibilmente agisce l'ormone adrenalinico, sia solo, sia associato al butirrato di sodio.

La maggior parte degli Autori che si sono occupati di questo argomento individualizzano la causa della iperchetonemia adrenalinica nella diminuzione del glicogeno epatico, causata dall'ormone in parola, basandosi sul presupposto che l'intervento del glicogeno epatico sia condizione essenziale perchè avvenga la normale e completa scissione dei chetoni in acqua e CO_2.

Altri autori (Gherardini e Blasi) pensano anche che a questo fattore possa aggiungersi la capacità dell'adrenalina di stimolare e intensificare il metabolismo lipidico e proteico, causa a sua volta di aumento dei corpi chetonici circolanti.

Hirschhom e Pollak non ammettono queste interpretazioni: essi obbiettano che mentre la diminuzione del glicogeno epatico da adrenalina deve ritenersi massima dopo circa 2-3 ore, l'effetto dell'adrenalina sul tasso chetonemico è già massimo dopo mezz'ora o un'ora dall'iniezione; ora, se tra i due fenomeni vi fosse un rapporto diretto da causa ad effetto, la iperchetonemia adrenalinica dovrebbe manifestarsi alla seconda o terza ora e non alla prima.

Brentano invece pensa che, come l'insulina favorisce una pronta soppressione dei corpi chetonici ematici anormalmente elevati, così l'adrenalina, sua diretta antagonista, possa ostacolare questa soppressione arrestando per così dire il processo di chetolisi. Brentano basa questa teoria sui risultati di alcune sue esperienze: egli ha visto che, se in individuo sano si inietta dell'acido betaossibutirrico (1 gr.) per via endovenosa, nei prelievi praticati di 20 in 20 minuti dopo l'iniezione non si riesce a dimostrare nessuna palese modificazione del tasso chetonemico; ma se invece allo stesso individuo si inietta l'acido betaossibutirrico, quando esso si trova sotto l'azione dell'adrenalina somministrata mezz'ora prima per via endomuscolare, allora si manifesterà una chetosi molto più elevata di quella che l'adrenalina isolata determina e che durerà quanto dura l'effetto dell'adrenalina. Questo fatto ha indotto Brentano a formulare l'ipotesi che nell'organismo in condizioni normali esiste un potere di ossidazione dei corpi chetonici tale da mantenere un livello chetonemico costante, anche dopo la immissione in circolo di quantità rilevanti di corpi chetonici; tale potere viene però paralizzato dall'iniezione di adrenalina per cui il chetone iniettato, non più distrutto, viene a comparire nel sangue.

È quanto dimostrano i fatti e mi pare si possa giungere allo stesso concetto anche in base alle mie esperienze: infatti se il butirrato di sodio da solo non dà nessuna modificazione del tasso chetonemico, segno è che questo, pervenuto all'assorbimento attraverso l'intestino, nell'organismo viene prontamente ossidato, sorpassando rapidamente la fase chetonica così da non lasciare traccia di sè nel sangue; ma se con l'adrenalina noi aboliamo tale potere di regolazione, vediamo rapidamente aumentare nel sangue i somministrati corpi chetonici non più distrutti.

A livello di quale organo si esplichi l'azione inibitrice dell'adrenalina

sulla chetolisi è difficile a dirsi. Infatti, se è certa l'influenza esclusiva del fegato nella formazione dei corpi chetonici, è altrettanto discussa la sua esclusività, come sede dei processi ossidativi preposti alla distruzione di essi, poichè è accertato l'intervento in questa di altri organi, quali i muscoli (Maffer, Griesbach e Soskin, Grümbaum, Chikopp, Mann, Brentano, Bufano) e i reni (Snapper, Grümbaum, Neuber).

Mi piace riportare qui a tal proposito quanto afferma Mann in base alle sue esperienze: In cani epatectomizzati egli ha potuto dimostrare una rapida distruzione sia dell'acido diacetico che dell'ac. betaossibutirrico iniettato come avviene nei soggetti normali

Ora è logico che, se così stanno le cose, l'adrenalina esplicherà la sua azione inibitrice della chetolisi non esclusivamente sul fegato, ma in generale in prevalenza su quegli apparati che alla ossidazione dei corpi chetonici sono proposti.

Viene così in parte a perdere valore la teoria che attribuisce la causa prima della chetosi adrenalinica allo stimolo glicogenolitico di essa a livello del fegato, potendo eventualmente questo stesso fenomeno avere maggiore importanza in altri distretti tissulari, come ad esempio nei muscoli, ove pare l'adrenalina possa produrre un analogo disturbo nella glicoregolazione (Cori e Cori, Colwell).

Comunque e dovunque si svolgano ad ogni modo nella loro intima essenza tali fenomeni, così variamente associati e interferenti tra loro, appare ormai accertato che l'azione dell'adrenalina debba con tutta probabilità interferire nella fase chetolitica del ricambio lipidico, arrestando la completa ossidazione dei corpi chetonici.

L'azione dell'adrenalina non sarebbe quindi quella di aumentare, nel senso stretto della parola, la produzione dei chetoni, ma quella di abolire la normale loro distruzione e favorirne l'accumulo.

Sulla base di tali premesse teoriche veniamo ora alla interpretazione dei risultati ottenuti.

Nei soggetti sani i dati ottenuti non hanno bisogno di ulteriori delucidazioni dopo quanto è stato detto.

Per quello che riguarda gli ammalati epatici torna qui in campo la distinzione già parecchie volte accennata tra malattie a carattere cronico cirrotico non itteriche, e malattie itteriche prevalentemente a carattere acuto febbrile.

Nelle prime, specialmente in quelle tendenti all'abolizione di ogni attività epatica, appare evidente la scarsezza e talora la mancanza di ogni reazione del tasso chetonemico ai diversi stimoli chetogeni. Abbiamo visto che l'ingestione di butirrato di sodio non dà nessuna modificazione del tasso chetonemico, ed in questo il comportamento non è diverso da ciò che si ottiene nei sani ed è spiegabile ammettendo un pronto intervento dei normali fattori chetolitici esistenti nell'organismo. Ma anche l'adrenalina dà modificazioni in eccesso della chetonemia minime o nulle; questo fatto, ammesso che l'adrenalina agisca abolendo i poteri disintegrativi dell'organismo sui corpi chetonici e sia in tal modo capace di mettere in risalto una eventuale latente chetosi, ci dice chiaramente che nelle forme epatiche gravi la reale produzione dei chetoni a digiuno, cioè provenienti dal catabolismo lipidico e proteico endogeno è notevolmente inferiore che nei soggetti normali. Ciò sta a dimostrare che il fegato in tali forme morbose ha perduto o per lo meno

ha molto attenuata la facoltà a formare corpi chetonici, che chiameremo endogeni, provenienti cioè dalla disintegrazione delle sostanze grasse e proteiche esistenti nell'organismo.

Ma pure in queste stesse epatopatie a carattere cronico, con tendenza all'abolizione di ogni funzione epatica, noi abbiamo visto che anche l'associazione adrenalina-butirrato di sodio ha dato innalzamento della chetonemia mai molto sensibile e talora minimo Questo fatto ci induce ad ammettere che pure la formazione dei chetoni dalle sostanze chetogene pervenute dall'esterno attraverso il canale digerente, è in queste forme epatiche inferiore alla norma.

Diminuzione quindi della reale produzione non solo dei chetoni endogeni, ma anche degli esogeni, di quelli provenienti cioè dall'alimentazione.

Quest'affermazione d'altronde è avvalorata da risultati analogamente interpretabili da altri Autori ottenuti.

È noto infatti che Clerc, Clerc e Stant hanno visto come gli epatici gravi, dopo digiuno di 36 ore, eliminino meno corpi chetonici in confronto ad individui a fegato normale. A conclusioni analoghe giunge Scherk con somministrazione di ac. betaossibutirrico in sani ed in epatopazienti. Anche Gherardini e Brasi, dosando i chetoni nel sangue prima e dopo adrenalina, affermano che le gravi insufficienze epatiche sembrano associarsi ad una completa mancanza di reazione, al contrario di quello che si verifica nei casi di epatopatie di media gravità. Così pure Brentano, con esperienze analoghe alle mie, afferma che in alcune epatopatie si trova sovente mancanza di ogni innalzamento del tasso chetonemico sia dopo adrenalina che dopo adrenalina e butirrato di sodio associati.

Con tali affermazioni sono d'altronde in accordo le note esperienze su cani di Fischler e Kossow e sopratutto quelle di Stroebe su cani avvelenati con fosforo, le quali dimostrano chiaramente come la chetonemia da digiuno sia spiccata solo nelle insufficienze epatiche non molto avanzate, poichè quando si stabilisce l'epatargia completa la chetonemia si abbassa e scompare del tutto. Stroebe d'altronde afferma che anche nell'uomo allo stadio di epatargia completa, quando intervengono i sintomi di coma epatico, si ha lo stesso comportamento della chetonemia.

Tutti questi risultati del resto, come ho già altrove affermato, trovano la loro naturale spiegazione se noi ammettiamo che la chetogenesi sia una funzione normale propria del fegato (Stant, Clerc, Brentano, Bufano, Pende). Infatti se ogni lesione anatomica distruttiva di un organo porta come diretta conseguenza una minorata attività di quest'organo nella estrinsecazione delle sue fisiologiche funzioni, è più logico ammettere nelle lesioni globali e complete del tessuto epatico, come sono quelle che si verificano nelle cirrosi in stadio avanzato o nelle carcinomatosi diffuse, una deficienza o quasi mancanza di quella sua particolare funzione che è la chetogenesi (Brentano, Pende, Bufano, Embden, Fischler).

Ma già abbiamo visto che non tutte le epatopatie presentano un analogo comportamento, poichè altre forme morbose del fegato denunciano una netta tendenza alla chetosi, sia spontanea, sia provocata, tendenza che, nei casi da me osservati, sembra in genere coesistere con lo stato itterico e in particolar modo e con più evidenza essere di pertinenza delle malattie epatiche itteriche a carattere acuto febbrile.

Questo diverso ed opposto comportamento trova forse parte della sua

spiegazione nella diversità qualitativa e quantitativa delle lesioni anatomiche che caratterizzano i due gruppi di malattie. È evidente infatti che in questo secondo gruppo di malattie, particolarmente itteri infettivi e itteri da calcolosi biliare, la lesione anatomica è diversa di entità e natura da quella che caratterizza ad esempio una cirrosi in stadio avanzato o una carcinomatosi diffusa del fegato o anche una semplice stasi cronica del fegato. Diverso è il grado e la natura della lesione anatomica e quindi diverso è il grado di ripercussione funzionale che ne deriva. Nell'un caso la lesione anatomica è tale, che il fegato si trova in uno stato di insufficienza, così da non essere più capace della normale funzione chetogena; nell'altro invece la lesione anatomica o funzionale è di tale natura per cui la chetogenesi non solo è ancora possibile ma viene spesso a risultare, almeno nel reperto quantitativo, esagerata; potrebbe essere questo in realtà un aspetto soltanto apparente, ove si pensasse non ad un'aumentata produzione ma ad una deficenza nelle fasi di distruzione dei corpi chetonici.

Faccio qui però notare che il comportamento della chetonemia dopo le suesposte diverse prove negli itteri infettivi è pressochè identico a quello che in analoghe condizioni si ottiene nei soggetti affetti da morbo di Basedow e da diabete mellito acidosico (vedi tavole XXI, XXII, XXIII, XXIV e XXV). Ora è escluso che in queste forme morbose si possa parlare di insufficenza epatica. È noto infatti che negli ipertiroidei il fegato non funziona certo meno del normale, anzi in genere ha netta tendenza a funzionare di più per l'azione eccitante della tiroide sulle funzioni epatiche nel quadro del ricambio lipidico e proteico.

Sta di fatto però che quello che appare più verosimile è che in tali forme epatiche entri in campo un disturbo della funzione chetolitica sia in sede epatica sia anche in sede muscolare e renale. Questa ipotesi trova appoggio anche nel fatto che talora negli itteri infettivi si ha una netta chetosi con semplice somministrazione di butirrato di sodio, contrariamente a quello che succede nei sani ove i poteri regolatori chetolitici funzionano normalmente e impediscono che l'aumentata produzione di chetoni consecutiva al butirrato si renda manifesta. Disturbi della chetoregolazione, in cui giuocano un ruolo di non secondaria importanza il fattore autointossicazione (Klemperer, Czerny) da assorbimento biliare, che già di per sè è capace di portare a una manifesta chetosi, lo stato febbrile talora concomitante, la alterata funzione digestiva prodotta da un blocco biliare completo con conseguente stato di inanizione (Labbé).

È noto che essendo i corpi chetonici una tappa obbligata ma transitoria del ricambio lipidico, due fattori possono concorrere all'aumento del loro tasso nel sangue: o una aumentata produzione di essi o una diminuita distruzione. Fattori questi che presuppongono a loro volta lo stabilirsi di due condizioni biochimiche: da una parte lo stato di carenza del glicogeno nell'organismo, condizione responsabile della disturbata chetolisi, dall'altra un grado di funzionalità epatica tale da permettere ancora una formazione di corpi chetonici o eccessiva o per lo meno uguale al normale (De Flora, Gherardini, Brentano).

Ora è evidente che dal diverso associarsi fra loro di queste due condizioni nelle diverse forme di epatopatie possa aversi un diverso e talora opposto comportamento della chetonemia.

CASO I. — B. C. Soggetto normale.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	3,67	3,70	4,10
20'	3,65	3,90	5,18
40,	3,75	4,10	6,50
60'	3,73	4,05	6,55
90'	3,60	3,75	5,20
120'	3,70	3,80	4,30
Aumento	0,08	0,40	2,45

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	3,35
30'	3,97
60'	4,38
90'	3,66
120'	3,20
Aumento	1,03

CASO II. — P. G. Soggetto normale.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	4,15	3,80	3,12
20'	4,12	4,22	4,60
40'	4,50	5,20	7,20
60'	5,20	5,05	7,12
90'	4,20	4,60	5,30
120'	4,10	4,20	3,50
Aumento	1,05	1,40	4,08

CASO III. — M. C. Soggetto normale.

Tempo	Adrenalina Corpi chetonici mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	3,75	4,10
30'	4,20	4,42
60'	5,18	4,65
90'	4,65	6,93
120'	3,12	5,25
Aumento	1,43	2,83

CASO IV. — P. S. Soggetto normale.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	4,12	4,20	3,95
30'	4,15	4,51	4,20
60'	4,12	4,80	5,80
90'	4,12	4,30	4,80
120'	4,12	4,20	4,15
Aumento	0,03	0,60	1,15

CASO V. — C. G. Soggetto normale.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	3,48	2,90
50'	3,60	3,10
60'	3,85	3,10
90'	3,98	4,20
120'	3,60	4,05
Aumento	0,50	1,30

Caso VI. — B. G. Cirrosi epatica. Ascite intensa. Coma epatico terminale.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	1,358	1,460	1,774
20'	1,358	1,525	1,774
40'	1,360	1,412	1,970
60'	1,355	1,480	1,920
90'	1,350	1,450	1,780
120'	1,358	1,455	1,784
Aumento	0,002	0,065	0,196

Caso VII. — M. E. Cirrosi epatica con ascite.

Tempo	ADRENALINA		
	Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	0,97	1,94	2,91
30'	1,10	1,98	3,08
60'	0,84	2,05	2 89
Aumento	0,13	0,11	0,17

Caso VIII. — F. A. Cirrosi epatica con ascite.

Tempo	ADRENALINA		
	Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	0,420	1,410	1,830
30'	0,640	1,715	2,355
60'	0,448	0,791	2,239
Aumento	0,220	0,381	0,525

Caso IX. — Q. R. Cirrosi epatica con ascite.

Tempo	ADRENALINA (1)			Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. % (2)
	Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %	
0	1,20	2,18	3,38	2,90
30'	2,37	2,46	4,83	2,98
60'	1,18	2,47	1,65	3,95
90'				3,05
120'				2,90
Aumento	1,17	0,29	1,45	1,05

(1) 20 giugno 1933: Cirrosi in fase epatomegalica senza ascite.

(2) 10 aprile 1934: Cirrosi in stadio avanzato. Note di insufficenza epatica globale. Ascite intensa.

Caso X. — G. B. Cirrosi epatica con ascite.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	2,06	2,25	2,15
20'	2,06	2,35	2,18
40'	2,06	2,28	3,30
60'	2,10	2,28	3,30
90'	2,10	2,20	2,10
120'	2,06	2,18	2,15
Aumento	0,04	0,10	1,15

CASO XI. — M. E. Cirrosi epatica in fase epatomegalica; ittero.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na e adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	4,70	4,10
30'	4,80	4,20
60'	4,73	4,80
90'	—	4,83
Aumento	0,10	0,73

CASO XII. — P. R. Neoplasia gastrica dell'antro pilorico. Metastasi epatiche a grossi nodi diffuse.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	2,99
30'	3,20
60'	3,05
90'	—
120'	2,85
Aumento	0,21

CASO XIII. — S. C. Nefrite cronica uremica. Scompenso cardiaco. Fegato grosso da stasi cronica.

Tempo	ADRENALINA		
	Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	1,15	3,13	4,28
30'	1,50	3,45	4,95
60'	1,55	3,18	4,73
90'	1,20	3,10	4,30
Aumento	0,40	0,32	0,67

CASO XIV. — G. P. Neoplasia gastrica con metastasi epatiche. Ittero.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	ADRENALINA		
		Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	5,77	1,21	5,72	6,93
20'	6,50	1,03	6,05	7,08
40'	6,94	1,12	6,52	7,64
60'		1,20	5,80	7,00
Aumento	1,17	–	0,80	0,71

CASO XV. — M. A. Calcolosi biliare. Ittero.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	6,23	5,22
30'	7,45	6,13
60'	8,32	8,27
90'	6,45	8,27
120'		6,92
Aumento	2,09	3,05

CASO XVI. — M. G. Ittero catarrale infettivo.

Tempo	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %	ADRENALINA		
		Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	6,64	2,70	6,05	8,75
30'	6,56	3,99	6,92	10,91
60'	9,38	—	—	—
90'	12,82	2,48	6,33	8,81
120'	8,13	—	—	—
Aumento	6,18	1,29	0,87	2,16

Caso XVII. — V. L. Ittero catarrale infettivo.

Tempo	Butirrato di Na Corpi chetonici mmgr. %	ADRENALINA		
		Acetone mmgr. %	Ac. Betaossibutirrico mmgr. %	Corpi chetonici mmgr. %
0	8,95	2,90	8,05	10,95
30'	8,95	4,50	13,10	17,60
60'	10,48	3,65	9,23	12,88
90'	11,09	—	—	—
120'	9,64	—	—	—
Aumento	2,14	1,60	5,05	6,65

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	4,25
30'	5,09
60'	5,19
90'	4,12
Aumento	0,94

(1) A ittero scomparso.

Caso XVIII. — N. V. Carcinomatosi epatica; ittero.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	5,34	6,21
20'	5,32	6,20
40'	5,38	6,47
60'	5,39	6,51
90'	—	6,17
120'	5,30	6,23
Aumento	0,05	0,30

Caso XIX. — Z. M. Ittero da calcolosi.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	3,83	4,28
30'	5,28	6,65
60'	4,97	5,35
90'	3,98	—
Aumento	1,45	2,37

Caso XX. — M. G. Epatite acuta itterica, in soggetto con focolaio broncopneumonico venuto a morte.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	3,54	4,56
30'	3,82	6,82
60'	4,97	9,78
90'	4,90	7,12
120'	4,17	5,32
Aumento	1,43	5,22

Caso XXI. — A. M. Morbo di Flaiani-Basedow.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	6,30	5,93
30'	8,15	7,45
60'	9,87	11,18
90'	7,43	10,10
120'	6,80	6,95
Aumento	3,57	5,25

CASO XXII. — M. G. Morbo di Flaiani-Basedow.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %
0	4,50
30'	7,80
60'	7,80
90'	6,12
Aumento	3,30

CASO XXIII. — C. L. Morbo di Flaiani-Basedow.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %	Butirrato di Na C. Ch. mmgr. %
0	5,93	3,88	6,09
30'	7,70	7,14	6,34
60'	7,32	9,07	8,28
90'	6,20	7,59	8,39
120'	6,04	6,37	7,52
Aumento	1,77	5,19	2,30

CASO XXIV. — S. P. Diabete mellito.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na
0	9,32	6,38
30'	10,14	7,49
60'	12,85	8,20
90'	12,85	8,81
120'	10,29	—
Aumento	3,53	2,43

CASO XXV. — G. G. Diabete mellito.

Tempo	Adrenalina C. Ch. mmgr. %	Adrenalina e Butirrato Na C. Ch. mmgr. %
0	4,54	5,30
30'	6,28	6,22
60'	6,91	9,92
90'	6,28	9,43
120'	5,12	8,64
Aumento	2,37	4,62

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento della chetonemia in sani, in epatopazienti, in diabetici e in ipertiroidei, in seguito ad iniezione di adrenalina talora sola, talora associata ad assunzione per via orale di butirrato di sodio.

Mentre le malattie epatiche itteriche a carattere acuto studiate dall'A. hanno dato con le diverse prove aumento dei chetoni ematici, superiore a quello che si ottiene in soggetti normali, con curve chetonemiche che si avvicinano molto a quelle ottenute in analoghe condizioni sperimentali in diabetici ed in ipertiroidei; le malattie epatiche a carattere cronico, particolarmente le cirrosi, hanno mostrato una deficienza della risposta ai diversi stimoli chetogeni. Tale deficienza si rende sempre più manifesta con il progredire della malattia verso la insufficienza epatica globale.

BIBLIOGRAFIA.

HUBBARD e WRIGHT. J. of Biol. Chem., 49, 385, 1921.
KUGELMANN. Zeit. Klin. Med., 115, 454, 1931.
SALOMONSEN. Amer. J. Dis. Chil., 40, 718, 1930.
HIRSCHHORN e POLLAK. Zeit. Klin. Med., 105, 371, 1927.
BEUMER. Z. Kinderheilk., 35, 305, 1923.
CORI e CORI. J. of biol. Chem., 84, 1925.
ID. ID. Proc. Soc. exp. Biol. e Med., 26, 1925.
COLWELL. Endocrinology, 15, 25, 1931.
GHERARDINI e BRASI. Arch. per lo studio della fisiopat. e Clinica del ricambio, V, 603, 1933
EMBDEN. Beitr. zur Chem. Physiol. und Pathol., 1906.
BRENTANO. Zeit. Klin. Med., 124, 1932.
BLOCH. Ibid., 112, 1930.
ID. Ibid., 117, 1931.
ID. W. Arch. Inn Med., 232, 1932.
SEELING. Deut. Med. Woch., 7, 1929
ID. Zeit. Klin. Med., 110, 1929.
SCHERCK. Ibid., 112, 1930.
ID. Med. Klin., 64, 1929.
ID. Ibid., 11, 1928.
BERLJN e JITS. Zeit. Klin. Med., 109, 1928.
ROSENFELD. Erg. d. Phys., 16, 1914.
DOMINICI e OLIVA. Giorn. Accad. Med. di Torino, 94, 39, 1931.
ID. ID. Minerva Medica, 10, 1932.
LÖW. W. Arch. Inn. Med., 24, 3, 1934.
NOORDEN. *Die Zuckerkrankheit*, 8, 8, 184.
HAWK. Practical Physiological Chemistry, 1931.
BEHNRE-BENEDICT. J. Biol. Chem., 70, 487, 1926.
NOORDEN e ISAAC. *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. Berlin, Julius, Springer, 1927, 8, 8, 184.
ROSENFELD. Berl. Klin. Wschr., 44, 1663, 1907, 45, 787.
SCHAFFER. J. of biol. Chem., 47, 433 e 449, 1921; 49, 143, 1921; 54, 399, 1922.
STROEBE. Zeit. Klin. Med., 118, 507, 1931.
SNAPPER e GRÜNBAUM. Biochem. Z., 181, 418, 1927 e 201, 464.
EMBDEN e ISAAC. Z. Physiol. Chem., 99, 297, 1917.
ANDERSON. Biochem. J., 21, 1398, 1927.
TOSCANO. Minerva Medica, 9, 1933.
KUGELMANN. Klin. Wschr., 8, 264, 1929.
BRENTANO. Z. Klin. Med., 120, 249, 1932.
LIVERANI. Minerva Medica, 10, 1932.
FISCHER. *Physiologie und Pathologie der Leber*. 11, Berlin, 1925.
CLERC e STAUB. Klin. Woch., 43, 1931.
BERLIN JITS. Z. Klin. Med., 109, 1928.
JAKSCH e KLEIN. Klin. Woch., 1925.
ENGFELDT. Biochem. Zeit., 144, 1924.
ID. *Beiträge zur Kenntnis der Biochemie der Azetonkörper*, 1920.
BIELCHOWSKY. Z. f. Klin. Med., 114, 1930.
TOSCANO. Policlinico, Sez. Pratica, n. 2, 1932.
ID. Diagn. e tecnica di laboratorio, 1932, luglio.
DE FLORA. Riforma Medica, 21, 1934.
GHERARDINI e BRASI. Minerva Medica, 1933, 1.
ID. ID. Ibid., 1933, 2.
BUFANO. *La regolazione vegetativa del fegato e pancreas*. Ed. Fisiologia e Medicina, Roma.
ZORZOLI. Arch. per lo studio della patologia e Clinica del Ricambio, 1934.

III.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. L. SPOLVERINI.

La resistenza leucocitaria nelle malattie acute dell'apparato respiratorio del bambino.

Dott. VITTORIO SERRA, aiuto volontario e Libero Docente di Patologia Medica (†)

SILVIO COLBI, laureando

In precedenti ricerche (Serra, Lodoli, Tacchi) s'è cercato di dimostrare che l'esame della resistenza dei leucociti permette lo studio di questi importantissimi elementi di difesa assai meglio e più efficacemente che non i comuni esami morfologici e quantitativi; e che, per lo meno, esso ci consente di aggiungere, ai risultati ottenuti con questi mezzi di pratica corrente, risultati nuovi che ne integrano e chiariscono il significato.

Tra le malattie capaci di incidere sulla resistenza dei leucociti perchè, esaltandone l'attività di difesa, li pongono in particolari condizioni di vita e di ambiente, ci sono parse degne della maggiore attenzione, anche per consiglio del nostro direttore prof. Spolverini, le affezioni acute dell'apparato respiratorio le quali, per il tipo del loro decorso e sopratutto per quel carattere di ciclicità che ne distingue la sagoma nosografica, meglio si prestano a simili esami; tenendo conto d'altra parte che le affezioni dell'apparato respiratorio rappresentano, come è noto, una percentuale altissima della morbilità infantile e che con essa il medico ha più spesso da lottare, abbiamo pensato che non fosse privo d'interesse l'applicare anche in questo campo di patologia infantile un metodo di ricerca già utilizzato negli adulti.

Abbiamo seguito, sia pure con qualche ritocco di dettaglio (1), la tecnica della Forti, modificata da Serra e Lodoli, usando cioè per l'esame un vetrino a goccia pendente e l'obbiettivo a immersione (2).

Ogni osservazione è durata circa un quarto d'ora e comprendeva l'esame di un certo numero di leucociti, il maggiore possibile, onde trarre delle percentuali abbastanza sicure. A seconda del loro comportamento abbiamo, come nei lavori precedenti, distinto i leucociti in:

1) mobili, dotati di vivaci movimenti ameboidi;

2) poco mobili, con movimenti ameboidi lenti, ma intenso spostamento delle granulazioni interne;

3) immobili, senza alcun movimento interno od esterno, con esagerazione della visibilità delle granulazioni interne ed eventualmente manifestazioni degenerative (formazione di vacuoli e fenomeni di scoppio).

(1) Uno di noi (COLBI) ha aggiunto alla soluzione ipertonica cc. 0,5 di citrato di Sodio onde impedire quei processi di agglutinazione delle emazie e dei leucociti che possono rappresentare una causa di elevata mortalità.

(2) Per la descrizione minuta della tecnica v. il lavoro di SERRA e LODOLI.

Ricerche personali.

A) La resistenza leucocitaria nei bambini sani.

Prima di iniziare le nostre ricerche sui bambini malati abbiamo voluto stabilire i valori medii della resistenza leucocitaria nel bambino sano. Abbiamo a tale scopo esaminato 10 bambini scelti tra quelli sani allattati artificialmente o fra quelli divezzi che, per la loro malattia (paralisi del facciale, distrofia muscolare progressiva, ecc.) ci sono sembrati i più adatti per dare valori normali.

Per esigenze di spazio, ci limitiamo a riferire qui soltanto tre casi; negli altri, i risultati erano sensibilmente concordi:

Casi normali	Dopo 1 h.	Dopo 8 h.	Do o 10 h.
1° Mobili	53 %	—	—
Poco mobili	30 %	20 %	—
Immobili	17 %	80 %	100 %
5° Mobili	33 %	20 %	10 %
Poco mobili	50 %	40 %	35 %
Immobili	17 %	40 %	55 %
6° Mobili	70 %	10 %	—
Poco mobili	20 %	20 %	15 %
Immobili	10 %	70 %	85 %

Come risulta da questi dati la mortalità completa viene raggiunta in un periodo di circa 10 ore, pressochè come nell'adulto (vedi Serra e Lodoli); va tuttavia notato l'eccezionale comportamento del caso V in cui la resistenza leucocitaria si dimostrò, in confronto alle altre, quasi raddoppiata, cosicchè dopo 10 ore la mortalità era appena del 55 %; in questo bambino però la formula leucocitaria mostrava una percentuale linfocitaria elevatissima; e codesta coincidenza di mortalità scarsa e di alta linfocitosi costituisce una nuova conferma del fatto, già noto, che i linfociti possiedono una maggior resistenza; fenomeno questo che ha una portata biologica ampia e su cui avremo occasione di ritornare più avanti a proposito della interpretazione di certi valori patologici.

Casi patologici.

Abbiamo esaminato complessivamente trentacinque bambini, ricoverati tutti nella Clinica durante l'anno accademico 1933-1934, per affezioni dell'apparato respiratorio.

La loro età varia da 15 mesi a 8 anni; in ognuno di essi, attentamente studiato e seguìto dal punto di vista clinico, fu praticato almeno un esame della Resistenza Leucocitaria durante il periodo febbrile (generalmente il giorno dopo il loro ingresso in Clinica) e uno o più esami *dopo la crisi*.

I casi da noi studiati possono essere divisi in due gruppi; nel primo sono compresi ventitre casi che decorsero senza complicazioni, nel secondo gli altri dodici in cui il processo morboso si complicò, o si riaccese o condusse a morte.

Casistica.

Non tutti i casi sono esposti per intiero, per la tirannia dello spazio; ma solo quelli che ci sembrano più dimostrativi; di tutti gli altri abbiamo cercato di descrivere brevemente l'andamento della curva di resistenza.

Caso I. — D. Pietro, anni 3, polmonite lobo inferiore di destra. Leucociti 25.000. La resistenza leucocitaria, gravemente danneggiata al primo esame (V giornata di malattia) mostra, nel secondo giorno dopo la crisi, una netta ripresa.

Caso II. — S. Alessandro, mesi 13, entra in Clinica il 26-V (3ª giornata di malattia): polmonite crupale lobo inferiore destro.
31-V: Temp. 38°; globuli bianchi 18.200.
Prelevamento alla giugulare ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	5 %	95 %

Crisi nella notte fra il 31-V e l'1-VI.
3-VI: Temp. 36° (sfebbrato da 3 giorni). Prelevamento alla giugulare ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	10 %	50 %	40 %
Seconda osservazione dopo 8 h	—	30 %	70 %

Caso III. — L. Marisa, anni 4, polmonite lobo superiore destro; leucociti 28.600.
Altissima mortalità nel primo esame, in terzo giorno di malattia; il secondo esame, praticato il giorno dopo la crisi, sebbene dimostri un sensibilissimo miglioramento, pure non dà ancora valori normali molto significativi; ciò si spiega per due ragioni, e cioè la estrema vicinanza della crisi stessa, e la gravità del danno iniziale; ad ogni modo la caduta della mortalità leucocitaria è netta.

Caso IV. — L. Giorgio, anni 3, entra il 19-III, in 8ª giornata di malattia, polmonite crupale D.
20-III: Globuli bianchi 23.000. Temp. 39°,5; dispnea.
Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	—	100 %

Crisi notte 20-21-III.
21-III: Temp. 36°,4. Reperto invariato. Prelevamento ore 8.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 2 h.	—	33 %	67 %
Seconda osservazione dopo 4 h.	—	10 %	90 %
Terza osservazione dopo 5 h.	—	—	100 %

23-III: Persiste attenuato il reperto toracico. Temp. 36°.
Prelevamento ore 8.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	45 %	55 %
Seconda osservazione dopo 6 h.	—	15 %	85 %
Terza osservazione dopo 8 h.	—	—	100 %

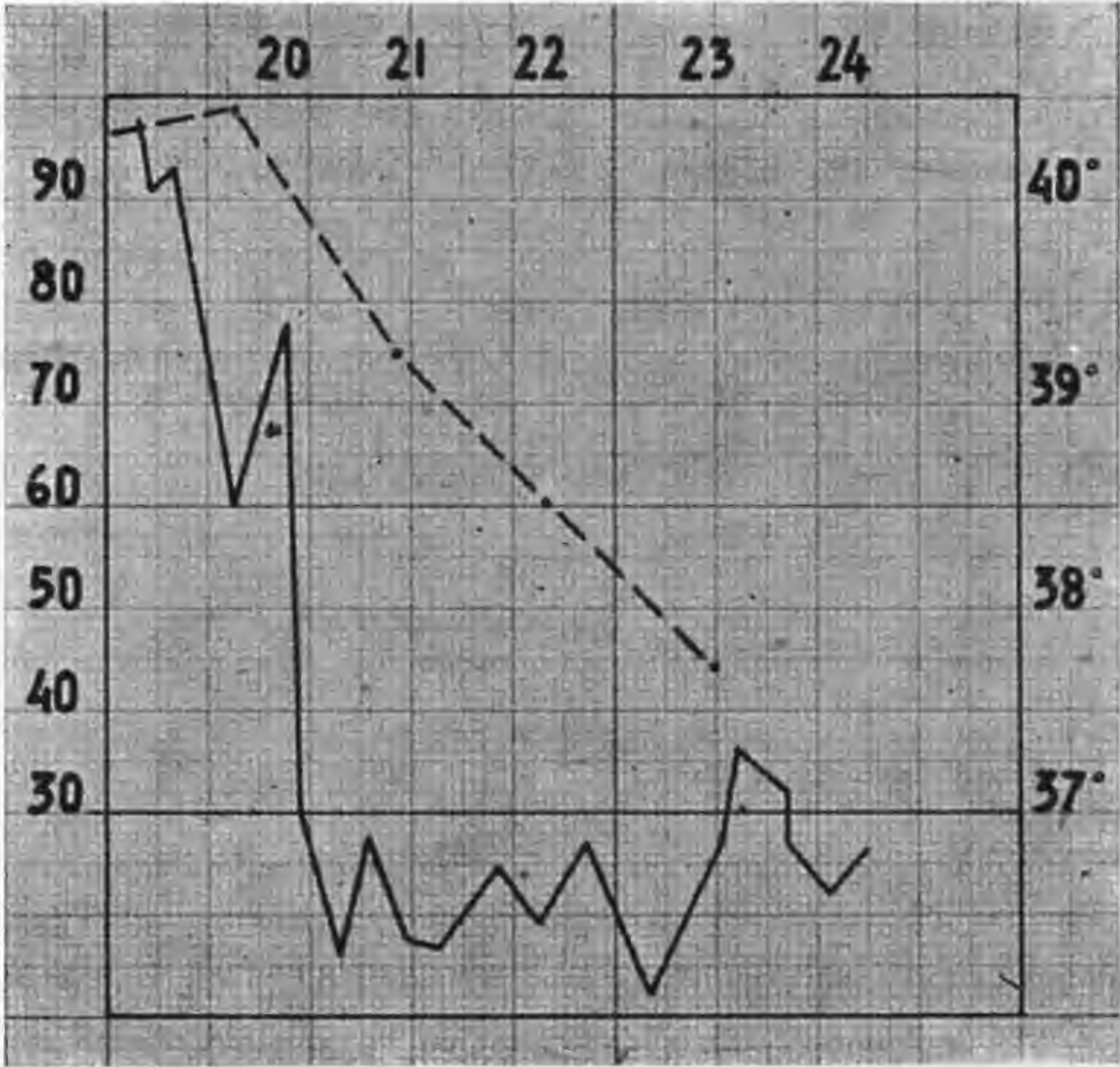



Fig. 1.

Crisi rapidissima, la mortalità leucocitaria è trascinata in basso con la febbre e a tre giorni dopo la caduta della temperatura è su valori quasi normali.

Nel Caso V (F. Romano, di anni 3, polmonite lobo superiore destro, leucociti 10.000) e nel Caso VI (B. Rolando, di anni 6, broncopolmonite lobo superiore destro, leucociti 16.000), alla crisi termica, seguìta da stabile apiressia fa seguito la caduta altrettanto « critica » della mortalità leucocitaria, con rapido ritorno verso la norma.

Nel Caso VII (C. Ida, di mesi 10, broncopolmonite sinistra), entrata in 30ª giornata di malattia con 31.000 leucociti, non si verifica una vera crisi ma una diminuzione progressiva e irregolare della temperatura; la resistenza leucocitaria resta bassa, e non si modifica che quando l'apiressia è stata definitivamente raggiunta.

Nel Caso VIII (L. Mario, anni 5, broncopolmonite confluente lobo inferiore S., leucociti 27.600), la temperatura non dimostra una vera e definitiva « crisi » ma diminuisce con lentezza progressiva in mezzo a capricciose e violente oscillazioni; l'altissima mor-

talità leucocitaria constatata nei primi giorni, mostra una decisa tendenza a diminuire, pur senza presentare una caduta netta.

Il Caso IX (V. Anna, anni 2, polmonite lobo inferiore S., leucociti 13.600), presenta invece una mortalità non alta, relativamente, nel periodo febbrile (75 % di leucociti immobili dopo 8 ore dal prelevamento); tuttavia anche in questo caso, tre giorni dopo la crisi rapidissima, la resistenza leucocitaria dimostra un notevole miglioramento sia assoluto che relativo. Si noti che, nel sangue, la percentuale di linfociti era elevatissima già durante il periodo febbrile.

Caso X. — C. Fernando, mesi 8, entra il 23-II (6ª giornata di malattia); broncopolmonite D. e otite. Leucociti 32.600; leuc. neutr. 89 %.

25-II: Pseudocrisi; temp. 38°,5-40°,1. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 2 h.	5 %	20 %	75 %
Seconda osservazione dopo 7 h.	—	15 %	85 %

26-II: Crisi

28-II: Temp. 36°,6; condizioni generali buone; migliorato il reperto ascoltatorio. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	47 %	48 %	5 %
Seconda osservazione dopo 7 h.	20 %	40 %	40 %

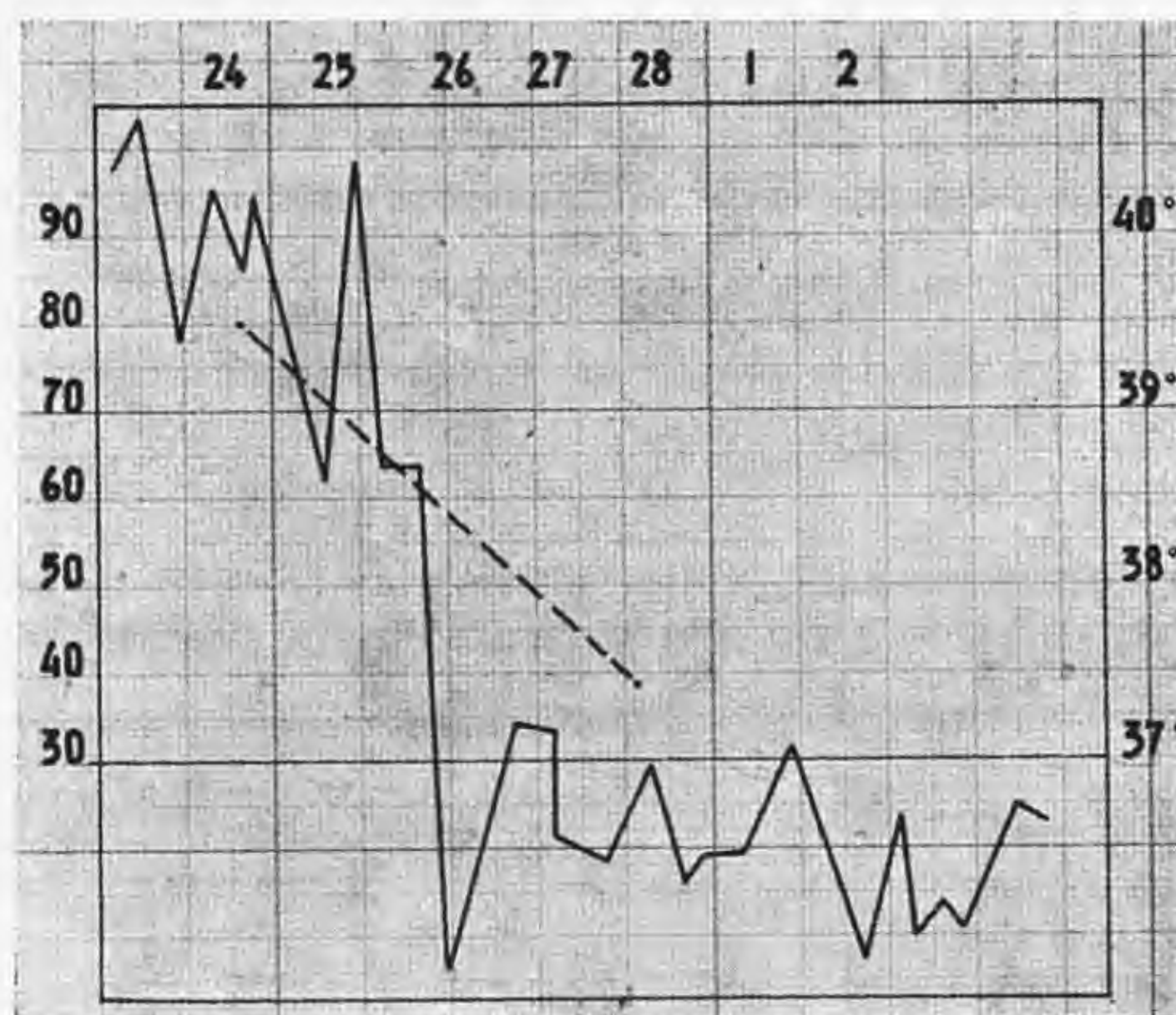



Fig. 2.

La caduta della mortalità leucocitaria è manifesta due giorni dopo la crisi definitiva.

Nel Caso XI (C. Romano, anni 6, pleuropolmonite lobo inferiore D., leucociti 26.000), l'esame della resistenza leucocitaria praticata subito dopo la crisi non ha dato valori gran che differenti da quelli, assai bassi, osservati nel periodo febbrile; non è stato disgraziatamente potuto eseguire un secondo esame.

Analogamente si è comportata la resistenza nel Caso XII (Z. Mario, mesi 26, broncopolmonite destra in soggetto distrofico, leucociti 7.000) in cui le osservazioni fatte ai piedi

della vertiginosa caduta febbrile non dettero risultati diversi da quelli del periodo febbrile; solo più tardi, circa tre settimane dopo, la resistenza era tornata alla norma.

Il Caso XIII (S. Renato, anni 4, broncopolmonite D., leucociti 41.000) ricorda un poco il caso IX; il miglioramento della resistenza leucocitaria dopo la crisi non appare molto sensibile, perchè anche durante il periodo febbrile essa non era molto abbassata; ciò è probabilmente da porsi in rapporto con l'alta percentuale di elementi resistenti (linfociti).

Nel Caso XIV (T. Pietro, mesi 1, broncopolmonite D., leucociti 14.000) la temperatura si mantiene senza grandi oscillazioni, e cede senza una vera crisi; parallelamente non si nota nè una diminuzione numerica dei leucociti, nè una vera crisi di mortalità.

Il Caso XV (Z. Giorgio, mesi 11, brocopolmonite S., leucociti 35.000) ricorda i casi XI e XII, perchè anche in esso l'esame della resistenza praticato immediatamente dopo la crisi (il bambino fu poi condotto via dai parenti contro il parere dei sanitarii) non riesce a dimostrare una ripresa dallo stato di grave sofferenza constatato durante il periodo febbrile.

Analoga l'osservazione del Caso XVI (S. Colombo, anni 8, polmonite crupale lobo inferiore S.), in cui l'alta mortalità leucocitaria, persistente un giorno dopo la crisi febbrile, non dimostrerà a sua volta di migliorare che in un secondo esame praticato quattro giorni dopo la crisi.

Al contrario, nel Caso XVII (Z. Aldo, anni 4, polmonite lobo medio D., leucociti 19.000), il miglioramento della resistenza leucocitaria è già evidente nel giorno stesso della crisi; anche qui però non sono stati raggiunti ancora i valori normali.

Il Caso XVIII (C. Sergio, anni 1, broncopolmonite sinistra, leucociti 19.000) ripete i casi IX e XIII; dopo la crisi, si nota un miglioramento della resistenza, ma non molto sensibile perchè, come negli altri casi, il danno iniziale, non è stato, forse in seguito all'elevata linfocitosi, molto grave.

Caso XIX. — B. Angela, anni 2, entra il 14-IV (3ª giornata di malattia).
Broncopolmonite destra. Leucociti 9.400.
20-IV: Condizioni generali sempre gravi; persiste, molto esteso, il reperto toracico. Temp. 40°. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 3 h.	—	—	100 %

21-IV: La temperatura accenna a cadere; ma non si verifica una vera crisi.
23-IV: Temp. 37°,3; condizioni assai migliorate: prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 3 h.	—	—	100 %

26-IV: Condizioni generali soddisfacenti. Temp 36°,5. Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	65 %	25 %	10 %
Seconda osservazione dopo 6 h.	10 %	40 %	50 %

Lenta caduta della temperatura che impiega tre giorni (20-22) per raggiungere l'apiressia, poi stabilità termica.

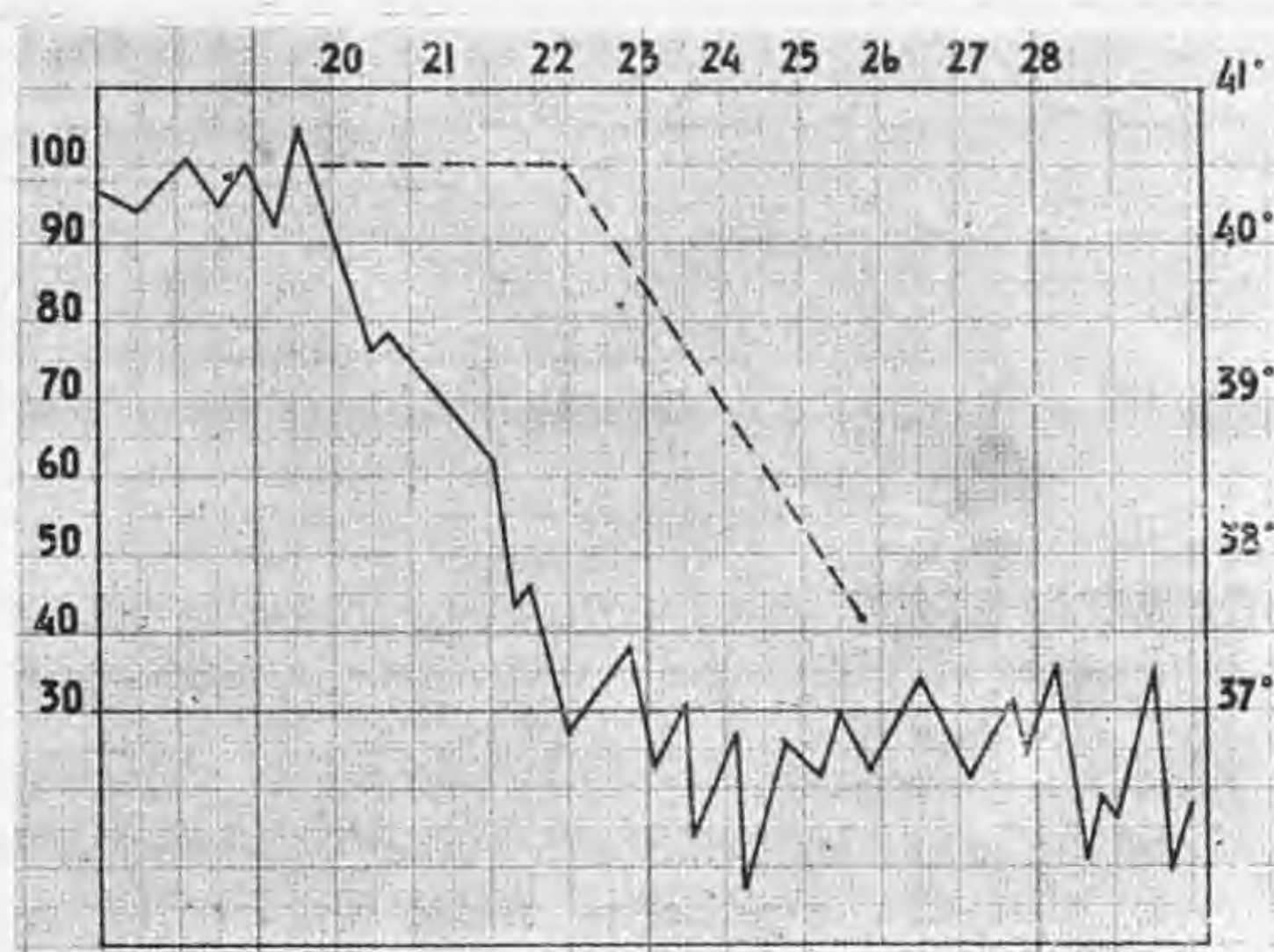



Fig. 3.

La resistenza leucocitaria resta pressochè uguale sino al 23, indi cade precipitosamente; la diminuzione della mortalità coincide evidentemente con la *stabilizzazione dell'apiressia.*

Il Caso XX (P. Maria, mesi 7, broncopolmonite lobo superiore D. e inferiore S., leucociti 16.600) presenta anch'esso una riduzione di mortalità post-critica scarsa subito dopo la caduta della temperatura e notevolmente più alta qualche giorno dopo (v. casi III, XI, XII).

Analogo comportamento della resistenza nel Caso XXI (L. Anna, anni 5, polmonite crupale lobo inferiore S., leucociti 26.000); la temperatura presenta una crisi vertiginosa a cui seguono però nuove modiche oscillazioni termiche; la resistenza si mantiene bassa anche dopo la crisi e torna ai valori normali solo quando la febbre è del tutto scomparsa.

Così si comporta anche il Caso XXII (C. Pio, anni 2, polmonite lobare D., leucociti 17.500).

Nel Caso XXIII (M. Agostino, mesi 14, broncopolmonite D., leucociti 22.000), la resistenza, in seconda giornata di apiressia stabile seguìta ad una caduta critica e definitiva della temperatura, mostra una netta e decisa tendenza a risalire.

II Gruppo di casi.

Caso I. — D. Fiorella, mesi 13; entra il 3-V, in 5ª giornata di malattia. Broncopolmonite S.

4-V: Leucociti 20.000. Temp. 40°,6. Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	26 %	74 %
Seconda osservazione dopo 6 h.	—	—	100 %

5-V: Fenomeni meningei. Liquor torbido; presenza di pneumomocchi nel sedimento.
8-V: Morte.

Caso II. — D. Sara, mesi 18; entra il 12-V, in 16ª giornata di malattia. Broncopolmonite D.

13-V: Leucociti 37.000. Temp. 41°. Condizioni generali gravissime; intensa dispnea. Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	6 %	28 %	66 %
Seconda osservazione dopo 3 h.	—	10 %	90 %

27-V: Morte.

Anche nel Caso III (M. Ercole, di mesi 4, broncopolmonite bilaterale, leucociti 35.000), la malattia finì con la *morte;* la resistenza leucocitaria si dimostrò gravemente danneggiata e la leucocitosi era elevatissima.

Nel Caso IV (P. Ernesto, anni 6, polmonite lobo superiore destro, leucociti 36.700), la curva della resistenza dimostra una netta indipendenza da quella febbrile; questa cade per crisi in nona giornata di malattia, mentre la mortalità leucocitaria seguita a mantenersi elevata; qualche giorno dopo compare un'*angina follicolare* e la temperatura torna a salire, restando la resistenza leucocitaria fissa circa sugli stessi valori iniziali.

Nel Caso V (V. Desdemona, mesi 22, polmonite lobo medio, leucociti 9.000) il miglioramento postcritico della resistenza leucocitaria viene ostacolato dal persistere della temperatura, risalita dopo la crisi per un'*otite bilaterale*, e si va affermando solo quando le condizioni generali locali si volgono ad un deciso miglioramento.

Anche nel Caso VI (F. Goffredo, anni 5, polmonite lobo inferiore destro, leucociti 32.000) la mortalità leucocitaria si mantiene elevata anche dopo la crisi del processo polmonare, per il persistere di un modico febbricitare sorretto da un'*otite*.

Nei Casi VII (C. Giuseppina, anni 2 e mezzo, broncopolmonite sinistra, leucociti 12.000) e VIII (M. Otello, anni 4, broncopolmonite confluente sinistra, leucociti 14.000) il processo polmonare è seguìto dal manifestarsi di un'*infezione morbillosa;* in entrambi i casi la crisi del processo polmonare vero e proprio è ben evidente, ma la mortalità leucocitaria resta invariata, cosicchè nei tracciati grafici la sua curva appare come sospesa tra le cuspidi febbrili corrispondenti ai due successivi episodii morbosi.

Caso IX. — G. Francesco, mesi 4; entra il 21-V (in 4ª giornata di malattia); broncopolmonite inferiore sinistra.

24-V: Leucociti 37.000. Temp. 39°. Condizioni non gravi. Prelevamento ore 10. *Otite sinistra.*

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	6 %	27 %	67 %
Seconda osservazione dopo 2 h	—	10 %	90 %

28-V: Leucociti 45.000. Temp. 38°. Persiste il reperto toracico. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	20 %	80 %

30-V: Leucociti 25.000. Temp. 37°. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 3 h.	4 %	30 %	66 %
Seconda osservazione dopo 6 ore	—	20 %	80 %

2-VI: La temperatura ha ripreso a salire in coincidenza con un nuovo impegno alla base sinistra.

7-VI: Temp. 40°. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	—	20 %	80 %

La curva della mortalità si mantiene elevata, sospesa com'è tra i due picchi termici della prima e della seconda localizzazione, superando così, senza oscillazioni, il periodo di interrotta apiressia interaccessionale.

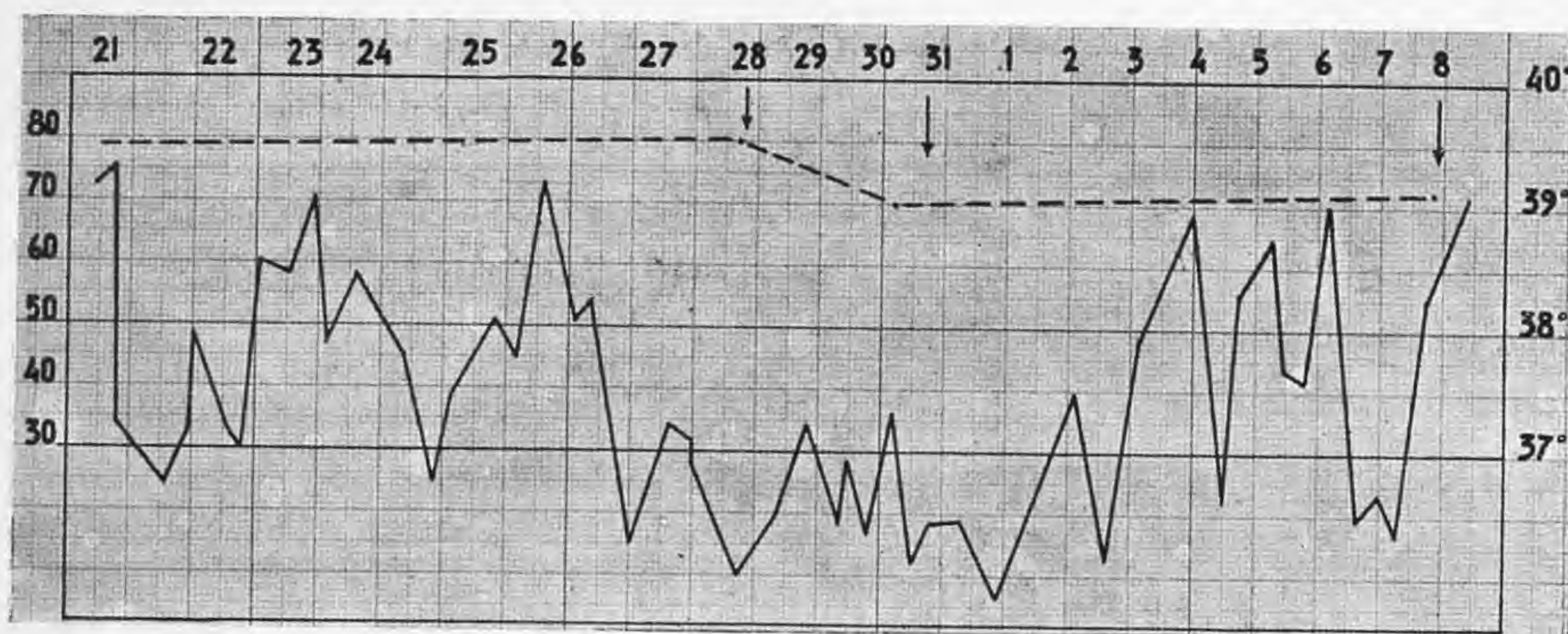



Fig. 4.

Caso X. — F. Guglielmo, anni 5; entra il 23-IV (8ª giornata di malattia). Broncopolmonite lobo inferiore destro. Empiema metapneumonico.

24-IV: Leucociti 41.000. Temp. 39°,6. Segni di meningismo. Prelevamento ore 11.

	Leucociti		
	Monili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	5 %	25 %	70 %
Seconda osservazione dopo 4 h.	—	20 %	80 %

27-28-IV: Crisi.

29-IV: Condizioni alquanto migliorate; persiste reperto toracico; 5 scariche con muco e sangue. Temp. 36°,5. Prelevamento ore 11.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	9 %	37 %	54 %
Seconda osservazione dopo 4 h.	—	35 %	65 %

6-V: Estrazione di liquido torbido dalla pleura destra. Temp. 36°,9. Prelevamento ore 11.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h	—	35 %	65 %
Seconda osservazione dopo 4 h.	—	5 %	95 %

18-V: Trasferito in clinica chirurgica.

Mentre, sia pure faticosamente, la crisi appare per un momento raggiunta, la mortalità leucocitaria non presenta sensibili modificazioni. Essa si mantiene alta e risale ancora nell'esame del 6-IV, quasi preludesse alla ripresa febbrile dell'11-V.

Nei due casi che seguono (S. Elvio, anni 3, broncopolmonite lobo inferiore destro, leucociti 12.500 e Adele, mesi 11, broncopolmonite bilaterale, leucociti 13.000) il processo polmonare si complicò di *empiema;* in entrambi i casi la curva della resistenza leucocitaria si mantiene elevatissima senza presentare alcun apprezzabile parallelismo con quella febbrile, che prima cadde e poi tornò ad elevarsi sotto lo stimolo della complicazione pleurica.

Caso XIII. — P. Emo, mesi 18; entra il 5-V (in 60ª giornata di malattia); broncopolmonite destra in soggetto atrofico.

11-V: Globuli bianchi 15.400. Temp. 38°,8. Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h	15 %	55 %	30 %
Seconda osservazione dopo 5 h	—	--	100 %

13-V: Condizioni toraciche invariate; il bambino in 2ª giornata di apiressia dopo crisi febbrile avvenuta nella notte dell'11. Prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h	8 %	17 %	75 %
Seconda osservazione dopo 2 h.	—	—	100 %

La temperatura risale violentemente durante il pomeriggio del 13-V.

18-V: Nuovo periodo di apiressia con miglioramento del reperto toracico destro. Globuli 40.000. Prelevamento ore 9.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservaziono dopo 1 h.	--	15 %	85 %

La temperatura risale bruscamente nelle prime ore del 19-V.

18-VI: Reperto toracico migliorato, condizioni generali alquanto migliori in 3ª giornata di apiressia, prelevamento ore 10.

	Leucociti		
	Mobili	Poco mobili	Immobili
Prima osservazione dopo 1 h.	25 %	40 %	35 %
Seconda osservazione dopo 2 h.	—	20 %	80 %

Nessun caso caratterizza meglio di questo il comportamento della resistenza leucocitaria di fronte a una lunga infezione il cui decorso, interrotto da brevi periodi di apiressia e da riprese febbrili, si trascina per mesi. Indifferente ai mutamenti violenti e ingannevoli della curva febbrile, la mortalità si mantiene elevatissima, segno certo della

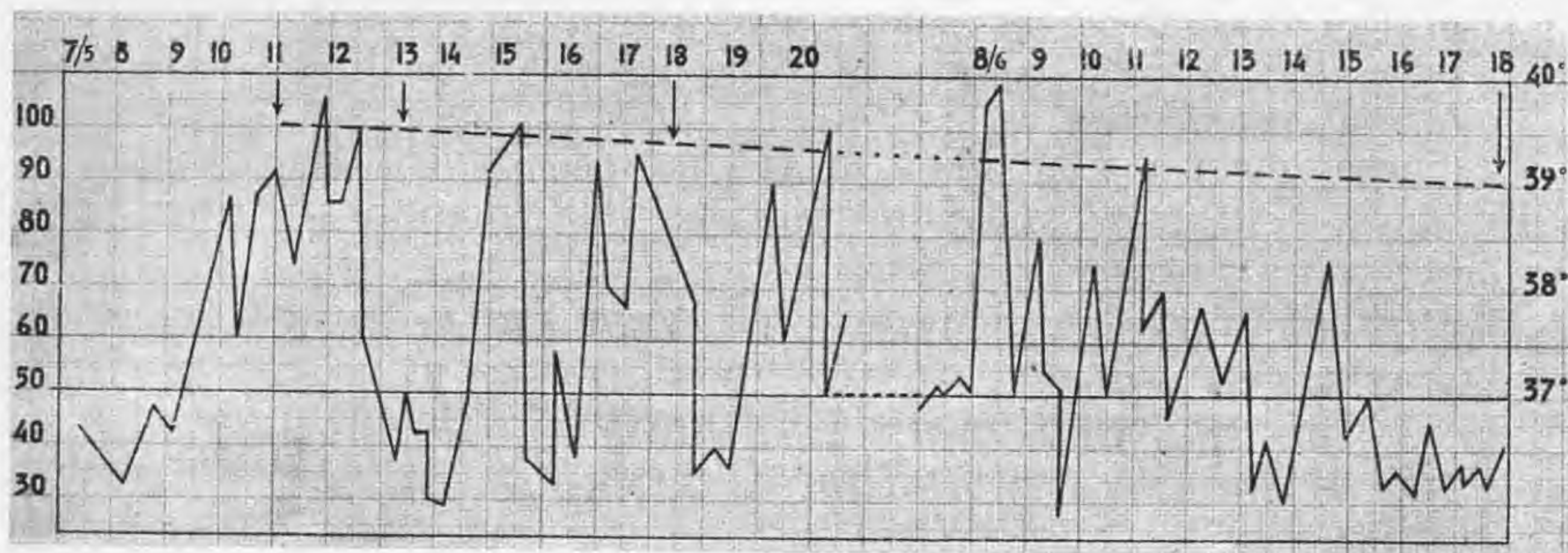



Fig. 5.

persistenza del processo infettivo, anche quando la temperatura sembra finalmente cedere. L'esame clinico e le indagini radioscopiche rivelano l'attenuarsi e il riaccendersi del processo morboso polmonare; il peso oscilla, la frequenza delle scariche muta, e lo stesso numero dei leucociti presenta delle variazioni. Solo la resistenza leucocitaria *resta fissa* sui suoi valori, senza abbandonarli mai.

Osservazioni.

I. — *Resistenza leucocitaria e infezione in atto.*

In tutti i nostri casi, sia del primo che del secondo gruppo, durante il periodo febbrile *la resistenza leucocitaria ha presentato una netta diminuzione.* Analogamente a quanto è stato osservato in altre malattie (nell'infezione tifoide dal Costanzi, nell'eresipela e nella scarlattina dallo Schultz, negli stati tossici d'origine parenterale puerperale dal Pascali, nelle sepsi da Serra e Lodoli, ecc.) non abbiamo mai osservato, durante l'evoluzione del processo morboso, valori di resistenza che si mantenessero normali; in tutti i malati senza eccezione si è verificata, seppure in grado diverso, un netto aumento della mortalità leucocitaria.

Il rapporto tra malattia e resistenza leucocitaria così come era stato impostato dal Serra e dai suoi collaboratori (Lodoli, Tacchi) appare dunque confermato dai nostri risultati.

Essi hanno già discusso a lungo l'interpretazione di questo fenomeno basandosi sulle osservazioni di Jemma, Auricchio, Ritossa, Manoukhine ecc. e, analogamente a questi Autori ritengono che la distruzione dei leucociti rappresenti un fenomeno utile alla difesa dell'organismo perchè permette la liberazione sia nel circolo che nei focolai infettivi ove maggiore è la concentrazione leucocitaria, delle sostanze attive o preesistenti o formatesi entro il corpo dei leucociti stessi (Kleinmann e Scharr).

Questo concetto sembra adattarsi perfettamente anche ai nostri risultati; è molto verosimile infatti che la forte diminuzione della resistenza dei leucociti contribuisca, insieme con l'aumento del loro numero, alla difesa dell'organismo; la coincidenza dell'alto numero dei leucociti dimostra che la

leucocitosi infettiva è poco resistente, sia per difetto d'origine, sofferenza del midollo per l'influenza dell'infezione (Serra e Lodoli, Barta) che per azione diretta dei germi e delle loro tossine in circolo (Naegeli, Philipsborn, Dennis, Climenko, ecc.).

Per altro non è facile dire sino a qual punto questa fragilità leucocitaria sia desiderabile; nè è da credersi che si possa fondare su di essa un criterio di probabilità prognostica.

La morte del leucocita non è affatto indispensabile perchè esso eserciti la sua funzione di difesa; soltanto è vero che, dopo morto e per effetto della sua morte stessa, esso può esercitarla ancora.

Basterà infatti pensare che mentre il leucocita vivo è capace di fagocitare, quello morto libera sostanze attive. Si tratta insomma di un mutato meccanismo d'azione, pur sempre improntato alla necessità della difesa organica.

Inoltre tutto lascia supporre che tra fagocitosi e fragilità debba esistere un rapporto intimo e diretto. Questo concetto già espresso da Serra e Lodoli noi crediamo debba essere accettato, non soltanto nel senso che la mortalità si manifesta, più elevata a preferenza negli elementi capaci di esercitare una fagocitosi più intensa, mentre i linfociti, elementi meno mobili e fagociti meno efficaci, resistono molto di più (vedi anche le recentissime osservazioni di Stockinger e Freese); ma anche perchè noi vediamo che la fragilità di questi elementi s'accresce tutte le volte che la loro attività fagocitaria è esaltata; quando cioè i leucociti, in seguito ad una stimolazione morbosa, sono chiamati ad esercitare una fagocitosi più attiva, essi acquistano una maggiore fragilità, esagerandosi così quel rapporto fra capacità di fagocitosi e mortalità che esiste già in condizioni normali.

Intesa in questo senso la polinucleosi acquista dunque il significato di un meccanismo di difesa duplice perchè gli elementi che la compongono « sanno combattere e sanno morire ».

II. — *La resistenza leucocitaria e la crisi febbrile.*

Particolarmente importante ci è sembrato il comportamento della resistenza leucocitaria di fronte alla crisi febbrile.

La crisi vuol dire cessazione brusca delle influenze morbose e sopravvento brusco di misteriosi poteri di difesa. Ma non tutte le manifestazioni patologiche scompaiono colla stessa rapidità della febbre; il reperto toracico può persistere e anche il numero dei leucociti può mantenersi alto ancora per qualche giorno.

Questo appunto accade per la resistenza leucocitaria; chi esamini con attenzione le cifre da noi trovate e le paragoni con la data della crisi noterà come la resistenza leucocitaria diminuisca sì, dopo la crisi ma *non subito dopo;* e come mostri nella sua ripresa una gradazione che assolutamente è in contrasto con la rapidità di ogni processo veramente « critico ».

Questo comportamento della resistenza leucocitaria, presente in tutti i casi da noi osservati, è particolarmente accentuato dal XII al XXIII: in questi noi vediamo l'alta mortalità persistere ancora per uno, due, tre giorni dopo la crisi; par quasi che essa si stacchi a fatica dai suoi valori patologici, per riprendere il suo cammino verso la normalità.

La ripresa della vitalità non coincide dunque con la crisi febbrile ma la segue con un certo ritardo; e se ne intende facilmente il perchè, pensando

che si tratta di un fenomeno biologico complesso, che ha radici non solo alla periferia ma nei centri stessi dell'emopoiesi (Serra e Lodoli) e che non è possibile di far scomparire in così breve tempo dal circolo gli elementi meno resistenti in modo da tornare ai valori medi normali. Pure ammettendo, come è probabile, che essi subiscano una rapida lisi, sia nel sangue circolante che in seno agli organi ricchi di elementi reticolo endoteliali, si comprende come debba passare qualche giorno prima che tornino a prevalere in circolo dei leucociti meno attivi ma più resistenti, prodotti da un midollo liberato ormai da una condizione patologica di stimolo, e non più esposti in circolo all'azione fragilizzante dei germi e delle loro tossine.

Quando invece la crisi febbrile non chiude veramente il ciclo della malattia, ma costituisce solo una pausa nel suo decorso (casi del II gruppo) allora il comportamento della Resistenza è nettamente differente. Sia che si tratti di una riaccensione della stessa infezione (localizzazioni in altri punti del polmone già colpito o nell'altro), o di una complicazione (empiema nei casi X, XI, XII, meningite nel caso I, morbillo nei casi VII, VIII) in tutti i casi indistintamente la mortalità leucocitaria ha seguitato a mantenersi assai elevata malgrado la caduta critica della temperatura, anche quando essa è stata seguita da un periodo di ingannevole apiressia.

Le grafiche dimostrano come la curva della mortalità leucocitaria resti sospesa senza deflettersi menomamente tra le cuspidi febbrili del primo e del secondo episodio morboso; sensibilissima alle condizioni reali dell'organismo; essa si mantiene entro limiti nettamente patologici, indicando la persistenza di un « regime patologico morboso » ora palese, ora latente, ma pur sempre capace di esercitare la sua influenza fragilizzante.

Come l'eosinofilia dell'infezione idatidea persiste talora dopo l'asportazione della cisti ad indicare l'esistenza di altre localizzazioni del parassita, così la mortalità dei leucociti si mantiene elevata anche dopo la crisi, quando questa rappresenti non la fine della malattia ma una battuta d'aspetto, talora veramente ingannevole, nell'evoluzione del processo morboso.

In tal modo il comportamento post-critico della resistenza leucocitaria viene ad acquistare un preciso significato prognostico.

A meglio illuminare il meccanismo di questo interessante fenomeno valgono certamente le recentissime ricerche di Rosenthal e Sutro i quali hanno visto che la percentuale dei granulociti si mantiene alta dopo la crisi, senza cioè che si verifichi quell'accenno più o meno marcato all'inversione della formula leucocitaria a cui si è già accennato, tutte le volte che esista una complicazione; queste osservazioni, diciamo, chiariscono il perchè della persistente alta mortalità se si pensa che i granulociti sono appunto gli elementi meno resistenti e che viene a mancare quella prevalenza linfocitaria che certamente contribuisce a quel ritorno della resistenza verso la norma, che si osserva dopo le crisi definitive.

III. — *Valore prognostico della resistenza leucocitaria.*

Nel valutare il significato prognostico della Resistenza Leucocitaria dobbiamo considerare distintamente questa *durante* e *dopo* la malattia.

Durante la malattia la diminuzione della Resistenza è un fenomeno costante e non possiede quindi alcun valore prognostico; d'altro canto non abbiamo potuto stabilire alcun rapporto tra il grado di questa diminuzione e

il decorso della malattia; in certi casi in cui la bassa mortalità lasciava supporre una scarsa presenza di sostanze attive in circolo si ebbe la guarigione, mentre in altri l'elevatissima mortalità non impedì la morte.

Certamente il fattore della Resistenza non basta da solo a fornire elementi di prognosi; esso va valutato in rapporto con le modificazioni del numero dei leucociti, di cui, a sua volta, completa e anche corregge il significato.

La leucocitosi e la leucopenia non possono infatti neppure esse, a nostro avviso, giustificare da sole una buona o una cattiva prognosi; poichè vi sono leucocitosi molto resistenti, cioè formate di elementi con bassa mortalità, la cui potenzialità di difesa è certamente minore di quella di altre leucocitosi, che siano meno accentuate, ma composte di elementi più fragili; se si ammette, come noi facciamo, che tra fagocitosi e resistenza esista un rapporto inversamente proporzionale, è verosimile che quando noi troviamo dei valori di resistenza non molto abbassati malgrado l'esistenza di uno stato di malattia, anche la capacità di fagocitosi debba essere proporzionalmente poco esaltata; cosicchè non ci sembra lecito il giudicare soltanto dal numero degli elementi circolanti l'efficienza della reazione leucocitaria e il suo valore prognostico senza per questo giungere con lo Jung ad ammettere che tra numero dei leucociti e fagocitosi esista un rapporto inverso.

Ben diversamente si comporta la Resistenza Leucocitaria dopo la crisi; quanto se ne è detto prima ci dispensa dal trattenercisi ancora; basterà ricordare che alla caduta della temperatura non si può riconoscere il significato di vera crisi se ad essa non si accompagna anche la caduta della mortalità; e che quest'ultima ci permette di accertare in modo sicuro la persistenza o la scomparsa reale del « regime di malattia ».

IV. — *La resistenza leucocitaria e il tipo febbrile.*

Particolare interesse ci sembra abbia il confronto tra il tipo della febbre e il comportamento della resistenza leucocitaria

Quando la crisi febbrile è rapidissima e le temperature crollano in poche ore dà alti alti valori all'apiressia, il miglioramento della resistenza leucocitaria è anch'esso più rapido, benchè non segua mai come si è visto una deflessione così brusca; quando invece la crisi si frammenta in episodi successivi, si spezza in cuspidi e in riprese, la mortalità leucocitaria si mostra più guardinga nella sua caduta e talora non accenna affatto a migliorare, sino a che non si sia stabilito un regime costante e definitivo di apiressia. Questo fenomeno, chiaramente visibile in alcuni dei nostri casi, conferma la relativa indipendenza tra temperature e resistenza dei leucociti, che pure esprimono entrambe, sebbene in maniera tanto diversa, la stessa influenza morbosa. La prima oscilla violentemente e segue una curva spezzata e capricciosa, su cui incidono meccanismi diversi, l'altra si mantiene ancorata a valori patologici costanti da cui si distacca con maggiore o minore prontezza solo quando la causa morbosa sia definitivamente spenta. Così noi la vediamo mantenersi alta durante l'intervallo, talora veramente ingannevole, della pseudo-crisi, alta nelle oscillazioni intermittenti di certi casi di broncopolmonite, alta come si è detto, quando minacci una localizzazione nuova o una complicanza.

V. — *La resistenza leucocitaria e la formula leucocitaria.*

Anche la percentuale dei vari tipi di leucociti ha la sua influenza nel comportamento della resistenza globale; i linfociti, come è noto e dimostrato

sono più resistenti, dato questo che si sovrappone a quelli della minore mobilità e del minore potere di fagocitosi secondo il rapporto cui ho prima cennato.

Le modificazioni percentuali che si verificano talvolta dopo la crisi (linfocitosi postcritica) non possono che influenzare i valori medi della resistenza leucocitaria; si aggiunge che, in alcuni casi abbiamo osservato, in contrasto con i dati dell'esame leucocitometrico, una leucopenia con prevalenza quasi assoluta di linfociti. Si trattava di casi gravi, in cui la resistenza dei polimorfonucleati era minima e la leucopenia venne da noi attribuita alla rapida ed estesa lisi leucocitaria nell'ambiente sfavorevole artificiale creato dalla soluzione ipertonica, durante il periodo trascorso fra il prelevamento del sangue e il nostro primo esame. Va notato che, appunto in queste condizioni, gli elementi presenti e con segni di vitalità erano solo i linfociti mentre i pochissimi polimorfonucleati osservati presentavano segni di avanzata mortalità (vacuolizzazione, scoppio, ecc).

VI. — *Resistenza leucocitaria e numero dei leucociti.*

Nessun preciso e costante rapporto ci è sembrato esistere tra il numero dei leucociti nel sangue circolante e la loro resistenza; se in linea generale, abbiamo osservato una leucocitosi associata ad un aumento della moralità, ed abbiamo già accennato alla più probabile interpretazione di questo parallelismo tra numero e mortalità, in qualchè caso abbiamo avuto leucocitosi relativamente poco accentuate ma con altissime mortalità; tale dissociazione quantitativo-qualitativa si è di solito accompagnata ad un esito in guarigione.

Questo fenomeno, ci sembra debba avere una certa importanza nel limitare il significato *assoluto* dell'esame numerico dei leucociti, dal momento che la fragilità di questi ha un'importanza non minore, e che una leucocitosi, pur non essendo molto marcata, può conservare intatta la sua « efficienza di combattimento ».

Nessun rapporto abbiamo infine osservato tra il comportamento della resistenza leucocitaria da un lato e la durata della malattia, l'età del malato e l'estensione del processo.

Conclusioni.

1) La resistenza leucocitaria appare costantemente diminuita nel corso delle malattie acute dell'apparato respiratorio del bambino; il grado di codesta diminuzione non appare influenzata nè dall'età del bambino nè dalla durata della malattia.

2) Subito dopo la crisi la R. L. si mantiene ancora di solito per uno o due giorni su valori patologici, indi comincia a migliorare a sua volta.

3) Il miglioramento post-critico della resistenza leucocitaria viene a mancare quando alla crisi facciano seguito, prima o poi, nuove elevazioni termiche, legate a una nuova localizzazione del processo o a qualche complicanza.

4) La diminuzione della resistenza leucocitaria dipende verosimilmente dal danno inflitto ai leucociti nel circolo periferico o nel midollo, dall'agente patogeno.

5) La diminuzione della resistenza leucocitaria ha — secondo noi —

un significato di difesa, di reazione e deve essere quindi considerato come un fenomeno *utile* all'organismo.

6) Alle modificazioni della resistenza leucocitaria che *accompagnano* il corso della malattia non va attribuito altro significato prognostico, che quello abitualmente riconosciuto ai processi di difesa organica (febbre, leucocitosi) risvegliati da qualsiasi infezione.

7) Alle modificazioni della resistenza leucocitaria che *seguono* la crisi va invece riconosciuto un significato prognostico preciso per le ragioni prima esposte.

8) Non è escluso che l'inversione post-critica della formula leucocitaria influisca nel determinare il miglioramento che allora si osserva nella resistenza leucocitaria, tenendo conto che i linfociti sono appunto gli elementi più resistenti.

9) In complesso, lo studio della resistenza leucocitaria ci permette di ampliare e di migliorare l'apprezzamento dei meccanismi di difesa che intervengono a protezione dell'organismo durante il corso della malattia.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno accertato che, nel corso di malattie acute dell'apparato respiratorio del bambino, la resistenza leucocitaria si riduce e per solito si mantiene ridotta fino a 1-2 giorni dopo la crisi, quando non sopravvengono ricadute o complicazioni; hanno indagato il meccanismo e il significato di questo comportamento.

LETTERATURA.

(Un'ampia letteratura sull'argomento della *Resistenza Leucocitaria* si trova nel lavoro di SERRA e LODOLI a cui si rimanda il lettore).

BARTA. *Ueber die Tätigkeit des leukopoietischen Systems bei Infektionskrankheiten.* Folia haematolog., L, 1933.

BARTA und GEDEON. *Sepsis und Blutbildung.* Virch. Arch., CCLXXII, 1929.

CLIMENKO. *The action of typhoid toxin on the neutrophilic polymorph leucocytes in vitro.* Sperimentale, LXXXVII, 1933.

COSTANZI. *Sulla sopravvivenza dei leucociti nei tifosi con particolare riguardo al tasso di agglutinazione del sangue.* Il Policlinico, Sez. Medica, 1928.

DENNIS. *Experimental granulopenia.* Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., XXX, 1932.

FORTI. *Sulla resistenza dei leucociti nell'uomo, fatti sopravvivere nel sangue diluito con soluzioni ipo- e ipertoniche di NaCl.* Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., IV, 1929.

KLEINMANN e SCHARR. *Ueber proteolytische Fermente in den weissen Blutkorperchen verschiedenen Tierarten.* Biochem. Zeit., CCLI, 1932.

JUNG. *Correlation between number of leucocytes and percentage of phagocytosis.* Proc. Soc. Exp. Biol. a. Medic., XXIX, 1932.

PASCALI. *Sulla sopravvivenza dei leucociti in gravidanza ecc.* Folia gynaek., XXVI, 4.

PHILPSBORN. *Untersuchungen ueber den ameboiden Bewegungen dei Leukocyten u. s. w.* Deut. Arch. Klin. Med., CLX, 1928.

RITOSSA. *Le leucolisine nei processi immunitarii e nutritivi.* La Pediatria, XVI, 1926.

ROSENTHAL e SUTRO. *The bloodpicture in pneumonia.* Amer. Journ. Clin. Path., III, 1933.

SERRA e LODOLI. *La resistenza leucocitaria nelle sepsi.* Il Policlinico, Sez. Medica, XXXIX, 1932.

SERRA e TACCHI. *Studio delle modificazioni della resistenza leucocitaria sotto l'azione dei vaccini.* Ibid., XLI, 1934.

STOCKINGER e FREESE. *Die Lebensfähigkeit der verschiedenen Zellformen in vitro.* Zeit. Exper. Mediz., LXXXVI, 1933.

SUTRO. *Cytoplasmic changes in circulating leucocytes in injection.* Arch. Intern. Medic., LI, 1933.

IV.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
diretta dall'on. prof. R. COLELLA.

La creatininemia in rapporto all'ipertonia muscolare di origine piramidale ed extra-piramidale [1].

Dott. GIUSEPPE CARDINALE, assistente ord. e Dott. GIUSEPPE ARNONE.

Lo studio della creatinina nel sangue come procedimento d'investigazione clinica è stato preconizzato da Folin e Denis (1) nel 1914. Successivamente varii autori si sono occupati del problema in diverse condizioni morbose ed è stato dimostrato che nella pratica clinica il dosaggio della creatinina nel sangue quale indice prognostico costituisce un procedimento non privo d'interesse.

Si ritiene in fisiologia che la creatininemia sia maggiore durante il lavoro e la fatica muscolare che non nel riposo, ed in linea d'ipotesi che la creatinina contenuta nei muscoli sia in rapporto col tono muscolare.

Le argomentazioni di cui sopra destano in realtà, un grande interesse scientifico e noi abbiamo voluto perciò studiare il comportamento della creatinina nel sangue in alcune affezioni morbose, in cui le alterazioni del tono muscolare caratterizzate dall'ipertonia, trovano una spiegazione nell'azione inibitrice delle fibre motrici cerebro-spinali, piramidali od extra-piramidali.

L'argomento del quale esistono pochi casi riportati per lo più incidentalmente nella letteratura, ci è sembrato interessante allo scopo di portare un nuovo contributo allo studio delle variazioni biochimiche del sangue in patologia nervosa ed ancora, per avere modo di potere eventualmente interpretare, quale indice prognostico favorevole o meno, il dosaggio della creatinina nel sangue corrispondentemente alla entità della malattia dei casi trattati.

Noi abbiamo intrapreso volentieri tale studio anche per l'acquisita personale esperienza che uno di noi (Cardinale) (2) ha dei metodi colorimetrici per precedenti lavori sperimentali eseguiti nella malattia di Basedow, negli stati confusionali e principalmente nella tubercolosi polmonare.

Ci proponiamo altresì di studiare in una prossima nota, il comportamento della creatinina nel sangue in alcuni animali da esperimento, consecutivamente alla inoculazione di sali diversi, veratrina o solfocianati.

(1) Il disegno, la compilazione e la redazione del lavoro spettano a G. CARDINALE, mentre la parte sperimentale è stata eseguita da entrambi gli autori.

La creatinina $C_4H_7N_3O$, è l'anidride interna della creatina, giacchè il radicale acetico della molecola di creatina è combinato con perdita di acqua, con l'amido gruppo libero, secondo la formula di struttura che segue:

$$\underset{\text{Creatina}}{NH - C \begin{cases} NH \,\vdots\, H \\ \underset{\displaystyle CH_3}{N} . CH_2 . CO \,\vdots\, OH \end{cases}} \longrightarrow \underset{\text{Creatinina}}{NH - C \begin{cases} NH - CO \\ \qquad\quad | \\ \underset{\displaystyle CH_3}{N} \;-\; CH_2 \end{cases}} + H_2O$$

La creatinina si ottiene adunque, dalla creatina e con cloruro di zinco in soluzione alcoolica, forma un composto cristallino: creatinin-cloruro di zinco. È stata scoperta da Chevreul (3) nel 1835 e successivamente studiata da Liebeg (4). Riduce e decolora la soluzione alcoolica dei sali di rame e si presenta in forma di prismi incolori; ha reazione alcalina ed è solubile a 16° in 11,5 parti di acqua e 102 parti di alcool assoluto; ha sapore caustico.

Si trova nel sangue, nel liquido cefalo-rachidiano, nei muscoli e quindi anche negli alimenti, sebbene allo stato attuale delle nostre conoscenze non si conoscano i rapporti intercorrenti fra creatinina dei muscoli e quella degli alimenti o eliminata colle urine.

La creatinina ha una doppia origine: endogena ed esogena. La prima deriva dal ricambio del sistema muscolare (trasformazione della creatina in creatinina); quella di origine esogena invece, dagli alimenti ingeriti.

L'eliminazione avviene in massima parte per via renale: colle urine vengono eliminati circa 2 gr. di creatinina al giorno; in scarsa quantità si elimina anche attraverso l'intestino.

Lustig (5) ritiene che la eliminazione di creatinina attraverso le urine aumenti coll'aumentare dell'alimentazione carnea. Folin (6) al contrario, sostiene che la quantità di creatinina che un dato individuo elimina non varia sensibilmente col variare quantitativo dell'alimento proteico. Quest'ultimo A. ha infatti, trovato che un individuo elimina con una dieta povera di protidi gr. 1,6 di creatinina al giorno, mentre con una dieta ricca delle medesime sostanze, tale quantità rimane quasi inalterata: gr. 1,55 di creatinina *pro die*.

Secondo Tarulli (7) e Scaffidi (8) durante il lavoro muscolare si ha una maggiore eliminazione di creatinina attraverso le urine. Mingazzini (9) e Perusini (10) in un caso di miotonia frusta trovarono un aumento della eliminazione di creatinina attraverso le urine. Pighini (11) e Alzina y Melis (11) nella corea di Huntington ebbero gli stessi risultati. Roncato (12) trovò valori normali negli emiplegici contratturati ed aumentati nel tetano.

L'ipercreatininuria è stata pure messa in evidenza nell'atrofia muscolare progressiva, nel diabete e negli stati febbrili. Un'ipocreatininuria si ha invece nell'ipertonia senza tremori, nel morbo di Basedow e nelle malattie renali.

Walter und Genzel (13) in 7 casi di sindromi extra-piramidali ed in 3 ammalati con ipertonia muscolare di altra natura trovarono valori normali in rapporto alla creatinina eliminata colle urine.

Runge (14) in 8 casi di sindromi amiostatiche post-encefalitiche ebbe un coefficiente creatinico al di sotto del normale in 3 casi, normale in 2 e superiore in 3.

Ottonello (15) nelle sindromi extra-piramidali post-encefalitiche ha notato variazioni giornaliere notevolissime in rapporto alla creatininuria e non ha trovato relazione alcuna fra tasso creatininico e variazioni dello stato ipertonico della muscolatura striata.

Weinberg (16) ammette sulla base di ricerche sperimentali, che il ricambio dei corpi creatinici non viene affatto influenzato dal tono muscolare.

Paxozdy (17) in 23 encefalitici e parkinsoniani ha trovato valori normali nelle urine.

B. Lois Asorey (18) ha dimostrato nell'epilessia e negli stati tossici legati ad ipereccitabilità neuro-muscolare, un abbassamento dell'eliminazione urinaria di creatinina in rapporto al normale ed una eliminazione normale od aumentata nella demenza precoce e nell'imbecillità.

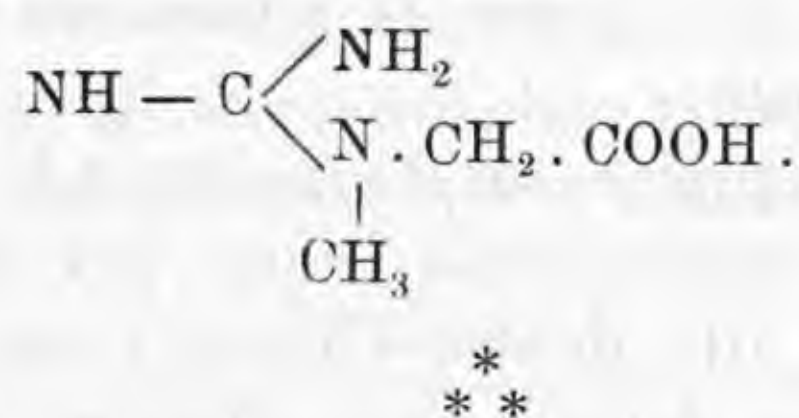
F. e G. Potter (19) in 5 casi di sindromi extra-piramidali notarono ipocreatininemia.

La creatinina presenta alcune reazioni fra cui quella di Weyl: colorazione in rosso prima, ed in giallo poi in presenza di nitroprussiato sodico e liscivia di soda; colorazione in verde e poi in azzurro in presenza di acido acetico all'ebullizione. Ed inoltre, la reazione di Jaffè: colorazione in rosso in presenza di acido picrico e liscivia di soda.

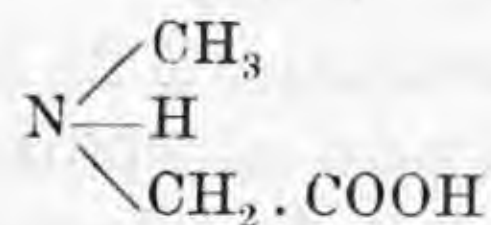
Kutscher (20) negli estratti dei muscoli e nell'urina umana ha trovato alcune basi molto vicine alla creatinina: la metil-guanidina $C_2H_7N_3$, la di-metil-guanidina $C_3H_7N_3$, la vitiatina $C_5H_{14}N_6$, la novaina $C_7H_{19}NO_3$, la neosina $C_6H_{17}NO_2$.

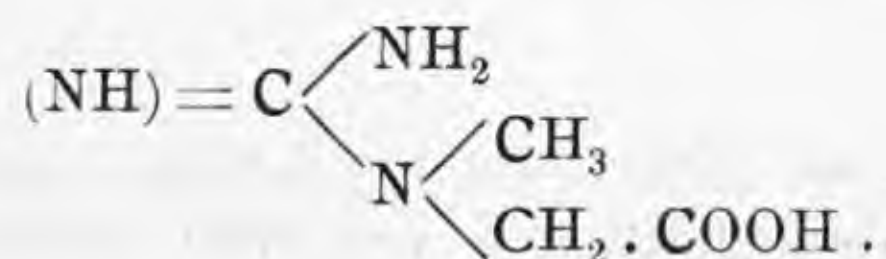
La creatina o acido metil-guanidinacetico $C_7H_{19}N_3O_2$ si ottiene sostituendo alla guanidina un atomo di H del gruppo NH_2 con un gruppo metilico; si ha così l'acido metin-guanidin-acetico o metin-gliocianina o creatina, che presenta la seguente formula di struttura:

$$NH - C \begin{cases} NH_2 \\ N . CH_2 . COOH . \\ \;| \\ CH_3 \end{cases}$$

* * *

Quasi tutta la creatina che si trova nell'organismo è contenuta nel tessuto muscolare e solo piccolissime quantità se ne riscontrano nel sangue e nel cervello (Lustig).

Bollita con acqua di barite si scinde in urea e sarcosina o metil-glicocolla:

$$N \begin{cases} CH_3 \\ H \\ CH_2 . COOH \end{cases}$$

Presenta affinità colla guanidina come risulta dalla sua formula di struttura:

$$(NH) = C \begin{cases} NH_2 \\ N \begin{cases} CH_3 \\ CH_2 . COOH . \end{cases} \end{cases}$$

La creatina scrive Fragonale (21) pare sia ripartita nell'organismo sotto due forme: creatina tissurale e creatina muscolare; la sua trasformazione in

creatinina avviene appunto nel tessuto muscolare. Ora mentre è possibile la trasformazione della creatina in creatinina, non risulta ancora, bene acclarata la fase opposta, la trasformazione cioè della creatinina in creatina.

La guanidina o diamidoimidometano è un'imidurea isolata da Strecker (22) nel 1861, la quale presenta la formula dell'urea, in cui un atomo di ossigeno è sostituito da un radicale NH. Presenta la seguente formula di struttura: $NH = C{NH_2 \atop NH_2}$ e da essa deriva attraverso le fasi descritte, la cretinina.

La creatinina nel normale oscilla fra gr. 0,001 e 0,005 ‰ (Gettler, Baker) o gr. 0,008‰ (Ferro-Luzzi) e gr. 0,012 ‰ (Hunter, Campbell); oppure fra gr. 0,018 ‰ (Ferro-Luzzi) Tchertkoff, Hammett, Bonkovala) e raramente gr. 0,020 ‰ (Folin, Mjers, Chace, Derot ecc.) o in casi più rari gr. 0,025 ‰ (Fontejene, Turriers, Raimoldi).

Tecnica adoperata nelle ricerche. Per il dosaggio della creatinina nel sangue abbiamo adoperato il metodo di Ferro-Luzzi (23) descritto da Rizzo (24). Esso differisce da quello del Folin (25) per la dealbuminizzazione impiegata e per i controlli adoperati (soluzione di bicromato di potassio 1/2 n., che si ottiene sciogliendo gr. 24.515 in 1000 di acqua distillata e che si conserva in bottiglia oscura e che si rinnova di sovente).

1) In un tubo da centrifuga si pongono 2 cc. di siero fresco del soggetto in esame con aggiunta di 2 cc. di acqua, di 1 cc. di soluzione di tungstato sodico Erba e di 1 cc. di soluzione 2/3 di acido solforico.

2) Si agita e l'insieme delle soluzioni viene lasciato a riposo per mezz'ora ed agitato due o tre volte.

3) Si centrifuga e dal liquido soprastante si prendono 3 cc. ai quali si aggiungono cc. 2,5 di acido picrico puro in soluzione acquosa satura e cc. 0,5 di NAOH al 10 %.

4) Si torna ad agitare e si pone la soluzione per 10 minuti in luogo oscuro a temperatura ambiente.

5) Titolazione col colorimetro di Duboscq ad illuminazione artificiale.

I pazienti sottoposti ad esperimento erano per lo più degenti nel locale Ospedale psichiatrico attiguo alla nostra Clinica; essi si trovavano a digiuno dalla sera precedente, e prima della prova, almeno nei tre giorni precedenti all'estrazione del sangue, erano stati da noi sottoposti allo stesso tipo di dietetica alla quale furono sottoposti i 26 soggetti trattati da Rizzo (26): 200 gr. di latte, 100 gr. di pane, di pasta, di carne lessa e di zuppa di legumi ed un uovo. Ricordiamo infine, che essi si trovano a riposo completo a letto in posizione orizzontale almeno per un'ora.

Le nostre esperienze si riferiscono a 24 casi clinici, di cui 10 erano affetti da sindrome parkinsoniana post-encefalitica, 5 da malattia di Parkinson, 6 da emiplegia con contrattura e 3 da sclerosi a placche disseminate. Abbiamo riportato qualche breve nota clinica solo di alcuni malati da noi studiati ed abbiamo compreso per semplicità, in 4 tabelle i risultati delle nostre esperienze.

1. — G. Paolo, di a. 20. Nel 1920 ebbe l'encefalite epidemica. Presenta in seguito una sindrome neurologica postencefalitica e nel 1929 disturbi psichici consecutivi per cui il 24 maggio venne internato nell'Ospedale Psichiatrico. Notasi tipica sindrome neurologica parkinsoniana; crisi di eccitamento con irrequietezza motoria, evidente ipertonia muscolare.

2. — M. Benedetto, di a. 32. Ricoverato il 19 maggio 1928. Tipica sindrome neurologica parkinsoniana. Ordinariamente tranquillo, ma facilmente impulsivo. Va incontro ad allucinazioni visive ed uditive. Molesto, petulante. Ipertonia spiccata.

3. — C. Santo, di a. 34. Ammesso il 26-IX-1934. Nel 1930 ebbe l'encefalite letargica con successiva sindrome neurologica postencefalitica. È tranquillo, ma abbisognevole di assistenza più che di custodia.

4. — S. Carmelo, di a. 30 Entrato il 27-V-1929. È stato imputato di tentata rapina e calunnia, reato avvenuto qualche tempo dopo l'encefalite letargica sofferta. Pretenzioso, querulomane.

5. — P. Nicolò, di a. 28. Sedici anni dietro encefalite letargica, con consecutiva sindrome neurologica e psichica. Ammissione manicomiale il 10-III-1933; impulsi frequenti, atti immorali.

6. — B. Antonio, di a. 30. Entrato il 24-III-1932. Sei anni fa encefalite letargica e successivamente tentativi vari di uccidere la madre e la sorella. Ordinariamente tranquillo; durante la notte crisi di eccitamento a tipo oniroide.

7. — G. Onofrio, di a. 25. Ammesso il 20-VII-1932. Nel 1929 encefalite letargica con consecutiva sindrome neurologica parkinsonsimile ed evidente ipertonia muscolare.

8. — M. Salvatore, di a. 33. Ammesso l'11-V-1934. Tre anni fa encefalite letargica con spiccata ipertonia muscolare. Stato depressivo intenso con fugaci stati di ansia e di irrequietezza notturna.

9. — M. Gaetano, di a. 36. Ammesso il 21-XII-1932. Nel 1925 encefalite epidemica e quadro successivo di sindrome parkinsoniana con evidente ipertonia muscolare; psichicamente confuso, allucinato.

I risultati ottenuti dalle nostre esperienze mettono in primo luogo in evidenza valori che concidono in linea di massima, con quelli trovati negli individui normali.

È altresì rilevabile un comportamento non nettamente differente nell'ipertonia muscolare di origine piramidale ed extra-piramidale con una certa tendenza a valori bassi, sebbene in quest'ultima noi abbiamo trovato valori

TABELLA I.

Cognome e nome	Età	Diagnosi	Creatinina ‰ nel sangue
1. - G. P.	20	Sindrome parkinsoniana post encefalitica	0,008
2. - M. B.	32	» »	0,006
3. - C. S.	34	» »	0,010
4. - S. C.	30	» »	0,009
5. - P. N.	28	» »	0,006
6. - B. N.	30	» »	0,013
7. - G. S	25	» »	0,011
8. - M. S.	33	» »	0,006
9. - M. G.	36	» »	0,010
10. - T. O.	32	» »	0,008

in genere di poco meno alti (v. tabella n. 1-2) e nell'emiplegia alquanto più elevati (tabella n. 3).

TABELLA II.

Cognome e nome	Età	Diagnosi	Creatinina ‰ nel sangue
1 G. P.	51	Malattia di Parkinson	0,009
2 B. G.	49	» »	0,012
3. - S. G.	16	» »	0,008
4. - G. S.	65	» »	0,010
5. - R. T.	62	» »	0,012
6 - O. G.	59	» »	0,008

TABELLA III.

Cognome e Nome	Età	Diagnosi	Creatinina ‰ nel sangue
1. - D. G.	57	Emiplegia con contratture	0,010
2. - R. F.	67	» »	0,012
3. - L. N.	54	» »	0,008
4. - B. D.	70	» »	0,010
5. - T. L.	55	» »	0,008
6. - F. G.	58	» »	0,010

TABELLA IV.

Cognome e Nome	Età	Diagnosi	Creatinina ‰ nel sangue
1. D A.	24	Sclerosi a placche disseminate	0,013
2. - V. B	26	» »	0,008
3. - S. C.	25	» »	0,006

E se come pare alla luce delle conoscenze odierne, è da ammettere che lo studio della creatinina nel sangue abbia quale indice prognostico nella pratica clinica, una certa utilità, noi abbiamo certamente contribuito nell'ipertonia muscolare alla messa a fuoco della mancata esistenza di un elemento che ha o può vantare in altri casi valore prognostico, sebbene in questi il procedimento del dosaggio della creatinina nel sangue per la complessità dell'indagine è consigliabile venga limitato in clinica e circoscritto ai

casi, per i quali si posseggono soltanto elementi insufficienti o addirittura contradittorii.

Circa l'interpretazione dei risultati avuti dalle nostre esperienze, essa è una quistione tutt'altro che agevole.

È da ammettere un difetto di trasformazione della creatina dei muscoli? O non dobbiamo riferire la messa in circolo di creatinina all'aumento del tono muscolare? O è invece da ritenere il mancato accumulo nel sangue dei derivati della guanidina, all'assenza di lesioni paratiroidee? O infine, è da pensare ad un disturbo della soglia normale di eliminazione dei corpi creatinici attraverso l'emuntorio renale?

Sebbene la prima ipotesi sia oggi assai dibattuta dagli autori, in quanto si ritiene come scrive T. R. Parson (27), che la creatinina si avvicini alla creatina solamente ed esclusivamente per una stretta affinità chimica, è opinione non improbabile secondo noi che nel determinismo della creatininemia non rientri il fattore muscolare e dato che nelle sindromi da noi studiate non entrano in giuoco le paratiroidi, noi non ci occupiamo della seconda ipotesi che investe più che altro l'oscuro problema genetico della creatinina.

Noi abbiamo già ricordato le esperienze di varii ricercatori che hanno dimostrato nell'ipertonia muscolare un aumento dell'eliminazione di creatinina attraverso le urine e pertanto, noi riteniamo attendibile l'ultima ipotesi; nè siamo lontani dal pensare ad un possibile eventuale mancato accumulo di corpi creatininici nel sangue per aumentata creatininuria negli stati ipertonici, ed ammettiamo infine che a spiegare il fenomeno della creatininemia concorrano diversi fattori, di cui nessuno da solo è sufficiente a chiarirci l'intima e complessa genesi della creatinina nel sangue.

Le indagini e lo studio dei malati da noi osservati ci permettono le conclusioni che seguono:

1) Il tasso di creatinina nel sangue nell'ipertonia muscolare di origine piramidale o extrapiramidale è normale con tendenza a valori piuttosto bassi.

2) Nelle affezioni morbose caratterizzate da aumento del tono muscolare il comportamento normale della creatinina nel sangue o la ipocreatininemia, quale indice prognostico nella pratica clinica, non costituisce un procedimento dotato d'interesse.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno eseguito alcune ricerche sperimentali nell'ipertonia muscolare, rilevando che il contenuto di creatinina nel sangue è normale con tendenza verso valori piuttosto bassi, nelle forme di origine piramidale od extrapiramidale. Ritengono che al complesso fenomeno della creatininemia concorrano diversi fattori, dibattuti e spesso contradetti, e notano che il procedimento, quale indice prognostico nella pratica clinica, è privo di importanza.

BIBLIOGRAFIA.

(1) FOLIN e DENIS. Cit. da FRAGONALE.
(2) CARDINALE G. Rif. Med., 1931 (in coll. con LUCACER); Il Morgagni, 1932 (in coll. con LUCACER. Endocr. e Patolog. Costituz., 1934. — CARDINALE G. e ARNONE G. La Cultura Medica Mod., 1934.
(3) CHEVREUL. Journ. Pharm. Chem., 1835.
(4) LIEBIG. Jahr. Ber. über die Fortschr. d. Chem. u. V. T. and Wiss.
(5) LUSTG. *Tratt. di Patol. Gen.*, 1924.
(6) FOLIN. Zeitsch. f. phys. Chem., vol. 41, 1904.
(7) e (8) TARULLI e SCAFFIDI. Cit. da LUSTIG.
(9) MINGAZZINI. Cit. da OTTONELLO.
(10) PERUSINI. Ibid.
(11) ALZIMA Y MELIS. Ibid.
(12) RONCATO. Ibid.
(13) WALTER und GENZEL. *Untersuchungen ueber den Kreatininstoffwechsel bei hypertonischen Muskelzustanden im besonderen bei Paralysis agitans Kranken.* Monatsch. f. Psych. u. Neur., B. 52, H. 4.
(14) RUNGE. *Beobachtungen bei akinetischen-hypertonischen Symptomenkomplex.* Arch. f. Psych. u. Nerv., 1923.
(15) OTTONELLO. Note e Riviste di Psich., 1925.
(16) WEINBERG. Cit. da OTTONELLO.
(17) PAXOZDY. Zentralblatt Neur. und Psych., 1929.
(18) B. LOIS ASOREY. Archivos de Neurobiologia, juillet-aout, 1932.
(19) POTTER F. G. and T. R. BLOOD. *Creatinin findings infise cases of corpus striatum disorder.* Journ. of Nerv. a. Ment. Disease, 1922.
(20) KUTSCHER. Cit. da ZUNTZ., *Tratt. di Fis.*
(21) FRAGONALE. Rif. Med., 1932.
(22) STRECKER. Ann. der Chem. u. Pharm. Compt. Rend. de Acad. de Scien.
(23) FERRO-LUZZI. Diagn. e tecn. di Lab., 1933.
(24) RIZZO. Riv. San. Sic., 1934.
(25) FOLIN. Loco citato.
(26) RIZZO. Loco citato.
(27) PARSON T. R. Bioch. I. S. M., 1928.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. FRUGONI, dir. - A. POZZI, resp.

Anno XLII Roma, 1° Agosto 1935 - XIII Num. 8

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: prof. C. FRUGONI.

Il morbo di Schüller-Christian.

Dott. GUIDO MELLI, aiuto e docente.

In questi ultimi anni lo studio delle malattie ossee, la fisiologia e la patologia di tutto il sistema osseo ha ricevuto nuovo impulso e si sono rifatti d'attualità ed in pieno movimento, argomenti che da tempo lunghissimo erano considerati come al di là di ogni possibilità interpretativa e pertanto non proficuamente studiabili, come pure nuove interpretazioni cliniche e nuovi tentativi terapeutici si vedono rifiorire in casi che fino a pochissimo tempo fa si ritenevano tutt'al più passibili di qualche provvedimento ortopedico.

Queste considerazioni ci inducono a descrivere tre casi di malattie ossee, che tutti più o meno si avvicinano alla forma che va sotto il nome di morbo di Schüller o di Schüller-Christian, non perchè casi di questo genere siano eccezionalmente rari, ma perchè le osservazioni nostre assai complete, e proseguite per tempo notevolmente lungo, possono valere di contributo, anche per talune anomalie di decorso e sintomatologiche, a fissare i confini di questo quadro morboso ed a differenziarlo da altre unità nosologiche.

La prima e più tipica delle nostre osservazioni riguarda una ragazza di 21 anni, ricoveratasi in Clinica al principio del 1932 (*). Dal punto di vista famigliare larghissima

(*) Questa malata fu nel 1932 fatta oggetto di lezione clinica per parte del prof. C. FRUGONI.

tara in senso neuro-artritico. Il padre, artritico cronico ed un congiunto suo, soffrirono di diabete mellito. La madre è affetta da calcolosi epatica e renale e così tre sorelle della p. Tutti i famigliari della malata presentano spiccata tendenza all'obesità. La p., che è l'ultima genita, nacque normalmente, fu allattata al seno e normale ebbe lo sviluppo fisico e psichico ed i primi atti della vita. In particolare lo sviluppo scheletrico (pur essendo sempre stata la p., come tutti di sua famiglia, piuttosto piccola e tozza e nettamente tendente alla brachitipia) fu perfettamente normale, normalissima la deambulazione, normale prima e seconda dentizione, senza particolare friabilità dei denti nè loro mobilità, nè abnorme tendenza alla carie. Si mestruò a 12 anni ed il flusso mensile continuò assolutamente fisiologico. La p., che appartiene a famiglia agiata, condusse vita comoda e non usò mai di alcoolici nè di tabacco, fu in una parola perfettamente normale sotto ogni rapporto sino all'età di 13 anni.

Delle evenienze patologiche pregresse che possono avere un qualche interesse data la forma attuale, è solo da ricordare che all'età di 13 anni la p. accidentalmente riportò un trauma al capo, in regione occipitale, di discreta entità. Non molto dopo questo incidente, la p. si avvide che nel corso di alcuni mesi la circonferenza del capo era andata aumentando per il formarsi all'occipite di una bozza spontaneamente indolente, modicamente dolorosa alla pressione.

Fatta diagnosi di cisti la tumescenza fu prima punta senza esito con un tre quarti, poi incisa e svuotata di masse semi-solide puriformi. La ferita restò aperta e drenata per circa 2 mesi e si complicò per insorgenza di eresipela facciale e del cuoio capelluto, decorsa in meno di una settimana. Si iniziò subito caduta dei capelli che divenne in circa un mese quasi totale e la capigliatura di poi non si riformò più integralmente, ma solo rada e con chiazze alopeciche. Da allora comparve una cefalea gravativa, con dolore muto quasi costante, localizzato al vertice e che cedeva ai diversi analgesici; tuttavia fatta eccezione per questo disturbo la p. si ritenne completamente sana per quasi tre anni ossia sino al 16° anno di età.

In questo tempo la p. si accorse che la tumescenza occipitale incisa due anni prima si andava riformando con eguali caratteri, superiormente alla sede precedente (regione occipito-temporale), e con essa si aggravava marcatamente la sintomatologia cefalalgica. Fu proceduto a nuova incisione della tumescenza, e dopo alcuni giorni, perdurando violenta la cefalea, a un terzo intervento operatorio, nel corso del quale il chirurgo constatò una perdita di sostanza della teca cranica e procedè a regolarizzazione dei bordi della lacuna ossea. Dopo un mese, quarto intervento operatorio durante il quale fu praticata trapanazione cranica in prossimità della breccia constatata e la ferita dapprima drenata, rimase aperta per circa quattro mesi e si richiuse poi stentatamente. Ma dopo un anno la ferita si riaprì spontaneamente stabilendosi una fistola permanente che totalmente, d'allora non si è più chiusa, e che dà luogo, ora più ora meno, a gemizio di materiale puriforme e che richiede medicazioni costanti. In quest'epoca ancora altro intervento operatorio e nuova regolarizzazione dei bordi della lacuna ossea.

Dopo un anno circa, improvvisamente, eresipela acutissima con sintomi meningei e grave stato generale. Ancora una volta intervento operatorio d'urgenza con ampio sbrigliamento della fistola e resezione di un tratto osseo. Dopo una dozzina di giorni la sindrome infettiva volgeva a guarigione, ma la ferita operatoria si richiuse solo incompletamente, residuandone una fistola.

Già da alcuni mesi la p., che fino ad allora aveva avuto dentatura normale, aveva cominciato a notare che senza dolori, senza infiammazione gengivale, dei denti completamente sani si mobilizzavano rapidissimamente fino a venire spontaneamente espulsi. Così nel volgere di 5-6 mesi la p. perdette tutti i denti della mandibola mentre di quelli del mascellare superiore alcuni solamente seguirono eguale sorte.

Perdurava ancora la grave sindrome eresipelatosa e meningea prima descritta, quando improvvisamente (19° anno di età) si instaurò acutissima una sindrome diabetica: la malata, colta da una sete ardente, non poteva trattenersi dall'ingerire oltre 20 litri di acqua al giorno, emettendo una quantità corrispondente di urina chiara, acquosa. Nessun altro disturbo di questa serie se non una certa infiammazione vulvo-vaginale, evidentemente consecutiva alla grande massa idrica eliminata. Nè allora nè poi fu mai constatato zucchero nelle urine.

È notevole l'insorgere assolutamente acutissimo di questa sintomatologia del cui inizio la p. può precisare con esattezza non solo il mese ed il giorno, ma quasi anche l'ora.

Questa sintomatologia non è di poi più regredita e solo si è mitigata notevolmente (5-6 litri al giorno) praticandosi la malata 1-3 iniezioni quotidiane di post-ipofisi.

Dopo 1-2 anni tuttavia si ebbe un nuovo rialzo dell'urinazione che si avvicinò nuovamente a 15-20 litri quotidiani, la poliuria non più essendo frenata dal trattamento sottocutaneo di post-ipofisi. Fu allora iniziato eguale trattamento per via nasale e di nuovo allora si ebbe deflessione dell'urinazione discesa ai 4-6 litri quotidiani e tale permane ad oggi, purchè il trattamento non venga sospeso: la p. assicura che anche una sospensione di poche ore è sufficiente a far riapparire una sete inestinguibile ed una violenta poliuria. Da allora la p. avverte spesso la mattina a digiuno, modesta pirosi gastrica, qualche doloretto epigastrico, nausea ed inani conati di vomito: tutto ciò scompare con l'assunzione di liquido.

Contemporaneamente all'inizio della sindrome diabetica, le mestruazioni, che erano state fino allora, malgrado le diverse evenienze morbose ricordate, del tutto ed assolutamente normali, bruscamente si interruppero e non più ricomparvero.

Nel gennaio del 1931 per tentare di portare a guarigione la fistola perdurante, la p. fu sottoposta a settimo ed ultimo intervento operatorio, sempre sulla solita sede, nel corso del quale fu praticato raschiamento della teca cranica ed accurata toilette del tramite fistoloso, che tuttavia non si richiuse. Nel corso dell'atto operatorio pare fosse constatata degenerazione a tipo mucoso dell'osso che era circondato da una massa gelatinosa.

Tre anni fa insorsero dolori spontanei e vivi, specialmente durante la deambulazione, ad entrambi gli arti inferiori prima a sinistra e poi a destra e particolarmente nella regione dell'anca e alle coscie. La sintomatologia di sinistra rapidamente regredì e svanì completamente in una quindicina di giorni; viceversa i dolori e l'impaccio funzionale si fecero via via più marcati a destra e non più regredirono, malgrado numerose cure ed un anno di immobilizzazione con apparecchio gessato, per la diagnosi posta di coxite.

Durante tale lunga immobilizzazione, scomparve un po' alla volta o si attenuò assai la dolenzia spontanea, ma si fece più marcata la risposta dolorosa alla deambulazione ed ai movimenti in genere, creando una assoluta incapacità funzionale.

Pure da poco più di tre anni è cominciato un ingrassamento che, modesto dapprima, si fece brusco e rapidissimo nei primi 5-6 mesi di immobilità per la gessatura sopra ricordata, durante la quale la p. aumentò di forse 20 Kg., essendo l'ingrassamento più a carico del tronco che degli arti. Tale crisi di ingrassamento si è arrestata essendo da un paio di anni stazionario il peso della p.

Da poco più di 6 mesi, rispettivamente sulla regione parietale d. e al limite tra le regioni parietali e frontali, a sinistra, si sono andate formando due tumescenze, mollicce, scarsamente dolenti, di aspetto cistico e, a detta della p., identiche a quelle già presentate in passato.

Nel corso di questi anni di malattia si è alquanto alterata l'espressione fisionomica, per il costituirsi di un marcato prognatismo. Il leggero esoftalmo che la p. ha sempre presentato, non sembra viceversa aver subito modificazioni.

Come epifenomeni, probabilmente senza importanza per la forma attuale, sono a notare, un paio di volte negli ultimi mesi, brevi periodi diarroici, forse colitici, rapidamente sedati, ed un anno fa, per un mese, una dolenzia abbastanza viva alla regione laterale toracica destra, specie durante i profondi atti inspiratori. Da alcuni mesi infine, la p. depone una marcata affaticabilità della vista ed una minore acutezza di essa.

Durante questa lunga odissea morbosa la p. non ebbe mai febbre, mai tosse, nè dispnea, nè altro; l'appetito si conservò buono, pressochè regolare l'alvo; le forze sono buone e discreta la cenestesi, negli intervalli delle crisi cefalalgiche e quando la p. non grava sull'arto malato.

Dal punto di vista obbiettivo ci troviamo di fronte ad un soggetto costituzionalmente dismorfo per cospicua prevalenza del volume del tronco rispetto a quello degli arti. La statura è assai modesta (m. 1,48) ed il peso appare rispetto ad essa in cospicua sproporzione (Kg. 82). L'accumulo adiposo è molto notevole e particolarmente all'addome, regione dei fianchi, mammelle. La pelle, piuttosto untuosa al tatto, con qualche chiazza di intertrigine, specie sotto mammaria, è difficilmente sollevabile in pliche su tutto il tronco, per l'accumulo di adipe sottocutaneo. Nelle zone di maggior accumulo adiposo la pressione riesce leggermente dolorosa. I capelli sono radi, con qua e là qualche chiazza alopecica, friabili, in parte canuti. Presenza di peli allo sterno e lungo la linea alba, con disposizione a tipo mascolino. Abbondanti peli alle gambe e particolarmente rigogliosi alle ascelle. A carico dell'apparato linfatico sono solo da notare bilateralmente nelle re-

gioni latero-cervicali, una catena di grosse ghiandole (una raggiunge circa il volume di una nocciola) piuttosto dure, un po' dolenti. La p. decombe supina, mal sopportando ogni altra posizione, per il dolore che viene risvegliato a carico dell'arto malato.

La deambulazione si compie solo per brevissimi tratti e molto stentatamente, con l'aiuto delle stampelle, e poggiando la paziente pressochè esclusivamente sulla gamba sana. La psiche è integra, a sfondo ottimista e la p. perfettamente orientata e non eccessivamente sofferente.

Il polso di ampiezza normale, ritmico, ha frequenza media di 80. La pressione arteriosa al R.R. è 60-105. Il respiro prevalentemente costale, ritmico e normo-frequente. L'alvo regolare, l'urinazione abbondante (tra i 6 e gli 8 lt. quotidiani durante il trattamento pituitrinico).

Il capo è brachicefalo. Notevole prognastismo facciale per anomalia della mandibola, ad angolo notevolmente più ottuso ed a spessore al mento notevolmente minore che di norma. Già a prima vista risalta un cospicuo appiattimento della regione occipitale (sede dei ricordati interventi) al centro della quale si nota una piccola fistola a bordi scollati e sottominati, da cui geme poco liquido siero-ematico. La palpazione della volta cranica fa rilevare ad entrambe le regioni parietali, due tumefazioni mollicce, fluttuanti, dolorose vivamente alla pressione, della grandezza di circa un uovo di piccione. All'occipite, per un diametro di circa 8 cm., non si percepisce la normale consistenza ossea e si ha l'impressione di mancanza totale della squama dell'occipitale. La pressione risulta dolorosa. Sul restante della volta cranica si percepiscono numerose irregolarità del tavolato, digitazioni di varia forma e grandezza, più o meno frastagliate, talchè si ha nel complesso l'impressione di seguire con le dita il plastico di una carta geografica. L'apofisi mastoidea destra si delimita male verso il suo apice, come se fosse ricoperto da una massa di consistenza molliccia. È dolente alla pressione e così tutta la parte facciale del cranio. Assenti tutti i denti della mandibola, conservati gli incisivi e canini superiori.

La mobilità del capo è alquanto ridotta, i movimenti di flessione essendo limitati dall'insorgere di senso di stiramento doloroso alla nuca. Bulbi oculari leggermente protuberanti (non pare si siano modificati nel corso della malattia) normali per mobilità, riflessi, ecc. Normale l'udito, l'olfatto, il gusto, leggermente diminuito il visus, normali i nervi cranici.

A carico del collo, singolarmente corto e tozzo, si rilevano le catene ghiandolari prima descritte. La tiroide è chiaramente palpabile e verso l'istmo di essa si rileva nettamente un nodulino della grossezza di un cece, duro, scarsamente mobile, che sembra circa ad uguale profondità della tiroide.

Il torace è largo e corto, con angolo epigastrico quasi retto, ed ampi spazi intercostali. La pressione è ovunque piuttosto dolorosa e ciò specie alle mammelle che, cospicuamente voluminose, si dimostrano alla palpazione scarsissime di tessuto ghiandolare. L'esame sistematico dell'apparato respiratorio e del cuore non fa rilevare nulla di patologico.

L'addome è notevolmente globoso, con grosso strato adiposo piuttosto dolente alla pressione e che rende assai difficile l'apprezzamento palpatorio, che tuttavia non fa risaltare alcuna anomalia.

A carico degli arti è a rilevare un raccorciamento di circa tre cm. dell'arto inferiore d. che viene tenuto in leggera rotazione interna. Qualunque tentativo di mobilizzazione, sia attivo che passivo, provoca dolori vivissimi ed immediata contrazione muscolare difensiva. Le masse muscolari della coscia e del poplite sono a destra leggermente ipertrofiche e ipotoniche. Nulla a carico degli altri arti dove normale è lo sviluppo e tono muscolare e meno marcata l'adiposità. Presenti e normali i riflessi tendinei e periostei.

Se vogliamo quindi riassumere in poche parole i punti salienti della storia della nostra malata, potremo dire che in una giovanetta fino ad allora sana ed avente una spiccata ereditarietà neuroartritica, si andarono un po' alla volta instaurando, segnalate da leggere cefalee, delle lacune ossee della teca cranica, mentre in sede di tali lacune si andavano raccogliendo degli ammassi puriformi, gelatinosi. Tali raccolte ripetutamente incise, dettero luogo al formarsi di una fistola permanente, mentre ripetute regolarizzazioni chirurgiche dei bordi della lacuna ossea, osservata *de visu*, non portarono ad alcun miglioramento.

A tale sintomatologia si aggiunse una perdita pressochè totale dei denti, una cospicua caduta dei capelli, una grave sintomatologia dolorosa all'arto inferiore di destra, infine, iniziata bruscamente in coincidenza con un episodio eresipelatoso, una grave sindrome di diabete insipido, e con esso cessazione delle funzioni mestruali e cospicuo ingrassamento. La statura è rimasta in limiti assai modesti ed è rilevabile un certo grado di esoftalmo.

La malattia era quindi dominata da due sintomi fondamentali: diabete insipido e lacune ossee a carico del cranio, con formazioni pseudo-cistiche. A ciò è ancora da aggiungere uno scarso sviluppo in altezza, una adiposità di tipo ipofisario, l'esistenza di un leggero esoftalmo, l'inizio della forma in età giovanile.

Questi dati anche da soli considerati, ed anche facendo astrazione da ogni ricerca, apparivano già al primo esame clinico sufficienti a far porre, o per lo meno fortemente sospettare, la diagnosi di morbo di Schüller o Schüller-Christian esimendo da ogni trattazione diagnostica differenziale, assolutamente superflua.

Questa diagnosi, convalidata di poi da un più completo studio, noi quindi ci limitiamo per ora ad affermare senz'altro, riservandoci di esporre i singoli reperti di laboratorio, i risultati di più anni di osservazione, i provvedimenti terapeutici addottati ecc., unitamente agli altri due casi di cui passiamo senz'altro alla descrizione.

Caso II. — Ragazza di 24 a., impiegata, nubile. La p. appartiene ad una famiglia numerosissima, fondamentalmente sana. Ebbe normali i primi atti della vita, fu sempre di abitudini corrette, e condusse vita in complesso buona e non faticosa, in sufficienti condizioni di vittitazione. La funzione mestruale si iniziò tardivamente, sui 16 a. ed i periodi continuarono di poi sempre scarsi, con qualche irregolarità di ritmo.

Nell'anamnesi patologica è a notare, all'età di 9 anni, un cospicuo trauma (violenta percossa) al capo (regione parieto-occipitale) che produsse ferita lacero-contusa apparentemente guarita in una quindicina di giorni. A 16 a. improvvisamente, senza alcun segno prodromico, da un giorno all'altro, si inizia urinazione abbondantissima (in media sui 7-8 lt. al giorno, talora fino a 15 lt.) e con essa vivissima sitofagia. Nessun altro sintoma, salvo un certo decadimento generale. Fu giudicato trattarsi di diabete insipido e la p., sottoposta a cure generali, vide dopo parecchi mesi la poliuria ridursi alquanto e fissarsi sulla cifra più modesta di 3-4 lt. quotidiani, senza alcun altro disturbo fino al 24° a. di età. In quest'epoca ebbe la p. a soffrire due volte, a distanza di 3-4 mesi una volta dall'altra, di forme di angina di notevole entità con febbre assai elevata, durata ognuna 8-10 giorni, e alle quali, a testimonianza dell'entità della forma, susseguì un lungo periodo di astenia e di malessere. Da notare che tanto la prima che la seconda volta, nell'acme febbrile, la p. fu colta da grave ed intensa dispnea, insorta a crisi ed accompagnatasi ad espettorazione abbondante, schiumosa e rossiccia, con sensazione soggettiva di grande gravità di male, e con tutti i caratteri di un accesso di edema polmonare acuto. Era in corso la seconda di queste forme morbose, quando, improvvisamente, quasi da un minuto all'altro, la poliuria si rifece assai più accentuata portandosi di colpo sui 10-12 lt. quotidiani, con necessità di corrispondente introduzione liquida.

Da allora tale sintomatologia si è presso a poco stabilizzata, e salvo un decadimento generale evidente, ma non cospicuo, ed una certa dispnea da sforzo, nessun altro fatto è dalla paziente segnalato. In pratica, tolta una leggera cefalea piuttosto frequente e del tutto atipica, nessun segno viene riferito al cranio ed al capo in generale, e nessun disturbo viene segnalato che possa far pensare ad alterazioni scheletriche.

L'obbiettività è modesta. Si tratta di un soggetto spiccatamente longilineo, di aspetto emaciato, con cute e mucose pallide, con leggera cianosi delle labbra ed unghie. Il polso è stabilmente frequente (90-98), piccolo, ipoteso (la pressione è di 90-60), il respiro è pure un po' frequente, di tipo nettamente toracico. Nulla da notare a carico del sistema pilifero e ghiandolare. L'esame segmentario non fa rilevare nulla a carico del capo ove si

eccettui, alla regione parietale destra (in sede del trauma surriferito), una piccola cicatrice non aderente, leggermente sensibile alla pressione. In particolare nessun segno oculare della serie tiroidea; nessun rilievo a carico delle ossa craniche; dentatura sana. Nulla al collo; al torace, di tipo marcatamente longilineo, nessuna obbiettività respiratoria. Sulla regione cardiaca si avverte netto un fremito cupo, sistolico-presistolico. L'aia cardiaca appare universalmente ingrandita (il margine destro deborda di un dito dal margine sternale; la punta batte nel 6° spazio poco al di dentro dalla ascellare anteriore; l'orecchietta sinistra deborda per oltre 5 cm. dal margine sternale). All'ascoltazione breve rumore di soffio dolce e succiato che precede immediatamente il primo tono; questo appare integralmente sostituito da un soffio fragoroso a getto di vapore che occupa tutto il primo tempo e parte della piccola pausa, cosicchè quasi si conchiude con un secondo tono secco, vibrante e rinforzato.

L'ottimo di ascoltazione si ha verso la base dell'apofisi ensiforme ed il rumore ha una propagazione pressochè universale, verso l'ascella, verso il dorso, la spalla, ecc.

Nulla di mediastinale; nulla all'addome, dorso, arti, ecc.

La malata si presentava pertanto come un banale caso di diabete insipido, in un soggetto portatore di un doppio vizio mitralico di probabile origine tonsillare, con cuore al limite del compenso e ripetuti accessi di edema polmonare acuto. Fatta astrazione per le condizioni cardiache, che costituiscono un fatto sovrapposto e completamente fuori causa per la trattazione che qui ci interessa, restava un semplice diabete insipido che in nessuna maniera autorizzava ad ascrivere questa forma al gruppo di cui stiamo trattando. Tuttavia un po' per la precedenza di un trauma di una certa entità, un po' per indagare le condizioni della sella turcica, fu fatta eseguire una radiografia cranica che, a sorpresa, mise in evidenza un'ampia lacuna ossea in corrispondenza della regione parietale destra, oltre ad altre anomalie che saranno riferite in dettaglio più oltre.

Questa constatazione fece sovvenire alla malata di aver subìto altra indagine radiografica parecchi anni avanti, immediatamente dopo il primo inizio della poliuria. Avemmo la fortuna di poter rintracciare le lastre di allora ed anche in esse constatammo, chiaramente visibile, la ricordata ampia lacuna, non essendo per nulla variato negli anni intercorsi il quadro radiologico.

La diagnosi in questo caso appare assai meno facile e sicura che nel precedente, ed anzi, senza il sussidio della radiologia, sarebbe stata del tutto impossibile. Tuttavia anche in questo caso vogliamo fare al momento astrazione da ogni discussione diagnostica, che esporremo insieme alle ricerche unitamente per i tre casi. Discuteremo in tale sede anche della legittimità o meno della ascrizione di questa malata al gruppo morboso che ci interessa.

Il terzo caso riguarda una donna di 40 a., di condizione agiata, di abitudini di vita assolutamente normali (*). Il padre fu luetico, pare tuttavia sufficientemente curato all'atto del concepimento della figlia. Nell'anamnesi patologica personale è da ricordare una pleurite essudativa probabilmente a s., nell'infanzia. Null'altro che possa avere relazione con la forma attuale. A 34 a. la p. si avvide di un noduletto inferiormente alla mammella s.; fu giudicato trattarsi di una neoplasia benigna ed il nodulo venne snucleato ed asportato insieme a qualche ghiandola. Tre anni più tardi nella stessa sede recidiva una formazione nodulare, molliccia, analoga alla precedente. Nuovo intervento chirurgico (non si sa che diagnosi fu posta) con asportazione del nodulo e di 1/2 mammella, tuttavia con contemporaneo svuotamento dell'ascella. Durante lo stesso atto operativo il chirurgo asportò un noduletto cutaneo, fibroso, sorto senza disturbi e lentamente pro-

(*) Questo caso appartiene alla clientela privata del prof. Frugoni che ebbe la grande bontà di consentircene la trattazione. Siccome la malata non fu mai spedalizzata, così le indagini risultano di necessità assai monche ed incomplete.

gredito in regione perineale. Il materiale patologico essendo stato successivamente sottoposto ad esame istologicò pare si sia concluso, rispettivamente, per un adenocarcinoma mammario e per un papilloma perineale.

Fino a questo momento tuttavia la p. soggettivamente godeva buona salute e non accusava altro disturbo, avendo subito i due atti operativi esclusivamente per suggerimento medico e per misura prudenziale.

È solo quasi due anni dopo, a 38 anni, che iniziano i disturbi attuali. La sequenza morbosa si inizia con un trauma al capo di discreta violenza senza lesioni apparenti. Un paio di mesi dopo, in sede di trauma, fa la sua comparsa una massa rotondeggiante, di aspetto cistico con chiari i segni di raccolta liquida, dolente alla pressione; praticata una puntura esplorativa se ne ottiene del liquido siero-ematico, ma la formazione non volge a guarigione, ma anzi tende ad ulteriore sviluppo. A quasi due anni di distanza, pochi mesi prima che la p. capitasse alla nostra osservazione, nuovo trauma al capo cui sussegue nuova formazione in tutto identica alla precedente, per quanto di volume minore, ancora persistente al momento dell'esame.

Circa contemporaneamente all'inizio dello sviluppo della prima di queste due masse, la p. cominciò ad avvertire qualche doloretto alla regione dorsale, alla spalla ed al ginocchio di destra. Le cose progredirono così con sofferenze modestissime per parte della malata e fino a pochi mesi prima che fosse dato osservare la p., quando questa accidentalmente cadde a gambe divaricate, risentendo immediatamente dolore atrocissimo al perineo, inguine e coscia particolarmente a d. I dolori nei giorni successivi non si attenuarono e durarono atrocissimi, limitando il sonno e l'alimentazione per oltre un mese e mezzo. Di poi si andarono gradatamente attenuando, ma più non scomparvero e con alternative di miglioramenti e peggioramenti, intensi permanevano ancora a oltre 6 mesi di distanza con grave impaccio funzionale e quasi impossibilità alla deambulazione.

Vengono in questo periodo eseguite le prime indagini radiografiche che dimostrano, come con maggior dettaglio sarà riferito più oltre, numerose ed ampie lacune ossee a carico della volta cranica, ampia decalcificazione della testa e diafisi del femore di destra, e del bacino.

Da notare ancora che immediatamente dopo la caduta, le mestruazioni si interrompono e ricompaiono solo dopo molti mesi in seguito a terapia follicolare.

In questo caso fa difetto il diabete insipido, ma però sono ricordati dalla p. due periodi della durata di un mese o due l'uno, rispettivamente due ed un anno fa, durante i quali l'urinazione si fece notevolmente più abbondante che di norma raggiungendo circa i tre litri quotidiani. Il peso specifico si fece corrispondentemente basso, raggiungendosi talora i 1004. Per quanto riguarda i bulbi oculari, fu notato all'inizio delle manifestazioni morbose, non protrusione di essi, ma solo una certa maggior ampiezza della rima palpebrale, più evidente nei momenti di orgasmo.

Durante tutto l'ultimo anno tosse stizzosa, insistente, senza catarro, e talora un po' di ambascia di respiro.

Colla caduta e l'inizio dei dolori, bruscamente tracollano anche le condizioni generali, fino ad allora buone e la malata cospicuamente dimagra e si astenizza.

All'esame obbiettivo si constata una costituzione normotipica; malata perfettamente orientata e lucida, ma notevolmente nevrosizzata e sofferente. Cute e mucose pallide, senza altro di patologico. Pannicolo adiposo scarsissimo. Apparato linfatico indenne. Sistema pilifero come di norma. A carico del capo si avvertono alla palpazione le due tumescenze del volume e coi caratteri già ricordati ed inoltre sembra di apprezzare una certa irregolarità della superficie cranica, non meglio e più sicuramente definibile. Gli occhi appaiono leggermente sbarrati, come già fu detto. La dentatura è, nel complesso, bene conservata e nessun altro dato merita rilievo.

Nulla a carico del collo. Al torace si osservano gli esiti del duplice intervento operatorio, cui, come fu detto, residua metà della mammella destra. Segni di svuotamento del cavo ascellare. A carico dell'apparato respiratorio sono solo a notare esiti evidenti di una pleurite sinistra.

Nulla all'addome. L'esame degli arti fa rilevare un dolore vivo con massimo di intensità alla radice della coscia e sua propagazione fin verso la regione lombare ed inferiormente fino al piede. La funzionalità dell'arto è estremamente limitata per l'insorgere di vivi dolori ad ogni tentativo di mobilizzazione, e di conseguenza la deambulazione è resa pressochè impossibile e non può verificarsi che assai stentatamente, per pochi passi, con l'aiuto di stampelle o bastoni. Nulla di obbiettivo a carico degli altri arti. Riflessi cutanei, tendinei, periostei pronti e normali.

Da questa storia, per necessità di cose assai incompleta e frammentaria, difficile risulta un orientamento diagnostico, che assolutamente sicuro non si potrà avere nemmeno dopo l'esposizione delle indagini esperite e del decorso.

La trattazione della diagnosi tuttavia troverà posto più avanti, dopo che saranno state esposte l'esito delle compiute osservazioni unitamente a quelle degli altri due casi.

I tre casi che abbiamo esposto presentano accanto a talune analogie, non poche diversità; due almeno di essi presentano inoltre indiscutibili difficoltà diagnostiche talchè azzardato appare sulla scorta dei soli dati sommari esposti, l'inquadrarli nell'una piuttosto che nell'altra sindrome morbosa.

Da tutto ciò vogliamo fare astrazione e considerare per il momento i tre casi come pertinenti al morbo di Schüller o di Schüller-Christian o disostosi ipofisaria ecc. secondo le varie denominazioni. Seguendo le nostre PP. passeremo in rivista la sintomatologia della forma ed esporremo quanto dalle ricerche eseguite risulta, integrando i reperti nostri con qualche dato ricavabile dalla letteratura. Ci riuscirà così più facile, giunti al termine di questa esposizione, il discutere sulla legittimità o meno della appartenenza di essi casi al morbo di Schüller, appartenenza che, ripetiamo, per ora vogliamo ammettere come dimostrata.

Frequenza, età, sesso, ereditarietà, costituzione. — La forma fu descritta nel 1916 da Schüller sulla scorta di due casi, e ristudiata indipendentemente nel 1919 da Christian. Due casi osservati e descritti da Hand nel 1898 e nel 1905 sotto diagnosi errate, rientrano sicuramente in questo quadro come lo stesso A. riconobbe nel 1921. È difficile fare affermazioni sulla frequenza della forma, perchè questa può variare assai, a seconda che si ritengano o no, come si vedrà più oltre, alla malattia pertinenti talune evenienze morbose. D'altra parte è anche sicuro che la ignoranza della malattia ne fa e sopratutto ne fece in passato misconoscere non pochi casi. Ad esempio è per noi con grande probabilità da ascrivere al m. di Schüller, un caso di « malattia di Recklinghausen a localizzazione cranica » descritto nel 1925 da Léri e Linossier.

In conclusione può ritenersi malattia sicuramente rara, ma forse meno eccezionale di quanto comunemente si pensi. In tutto fino ad oggi ne sono descritti oltre 40 casi.

Quanto all'età bisogna distinguere il momento dell'osservazione dal momento di insorgenza, il che trattandosi di malattia cronica, spesso di lunghissima durata ed in cui i fenomeni iniziali possono anche per anni passare inavvertiti, può portare a divari assai notevoli. È indubitabile che per lo più si tratta di affezione della prima o della seconda infanzia, ma non ci sembra del tutto giustificata l'affermazione di Pincherle, trattarsi di malattia squisitamente pediatrica. La letteratura ne registra casi di 38 ed anche di 55 anni (rispettivamente Hochstetter e Sosman), ed anche le tre malate di cui trattiamo erano tutte adulte quando capitarono alla nostra osservazione. Tuttavia per una di esse l'inizio può con sicurezza essere fatto risalire almeno a 13 a. e probabilmente più indietro, per la seconda l'esordio avvenne verosimilmente verso la stessa età o poco più tardi. Ma per il terzo caso è assolutamente sicuro

un inizio in età già adulta, e lo stesso possiamo dire per un altro malato, in studio ad un collega, che abbiamo potuto fuggevolmente osservare.

È stata affermata una netta prevalenza della malattia nei maschi. Secondo Moreau, di tutti i casi descritti fino al 1931, oltre 3/4 erano maschi. Ma è facile obiezione che deduzioni a carattere statistico non hanno valore altro che se compiute su cifre rilevanti, e pertanto che nelle malattie rare ogni conclusione è da accogliere con molta riserva. Lo riprovano le osservazioni nostre che il caso volle cadessero tutte su donne.

La malattia non è sicuramente famigliare e nemmeno vi è famigliarità di forme più o meno similari. Tutti i casi della letteratura e così i nostri sono unici nel loro ambiente domestico e provengono da ceppi famigliari non tarati in nessuna guisa.

Quasi nessun dato è rilevabile su di una eventuale predilezione costituzionale nè sull'equilibrio simpatico-parasimpatico. Nel caso di Pincherle si era di fronte ad un tipo morfologico misto con lieve tendenza alla longitipia, mentre dal punto di vista del sistema nervoso vegetativo vi era forse leggerissima prevalenza del simpatico sul parasimpatico. Sono queste quasi le sole osservazioni in questo senso. Le tre malate di cui stiamo riferendo, benchè da tal punto di vista sommariamente indagate, si dimostravano l'una una caratteristica brachitipa, mentre era sicuramente una longilinea la seconda e poteva la terza essere considerata come vicina alla normo-tipia. Due almeno di esse non presentavano deviazioni dalla norma nell'equilibrio simpatico-parasimpatico, mentre per il terzo caso questo dato non fu potuto indagare.

Alterazioni ossee ed esame radiologico. — Su quanto era possibile rilevare a carico dello scheletro all'esame diretto già fu detto. Le indagini radiografiche misero in evidenza nel 1° caso, al cranio la presenza di numerose ed estese lacune nella sostanza ossea a sede specialmente occipitale e parietale, più a destra che a sinistra, ma invadenti anche la porzione posteriore superiore destra del frontale. Le più vaste di queste lacune, per i loro margini frastagliati e circinati, sono evidentemente dovute alla confluenza di lesioni più piccole, rotondeggianti, a limiti nettissimi della grandezza di una lenticchia o di un cece interessanti ora più il tavolato esterno ora quello interno, quali si osservano ancora isolate nelle porzioni più alte, in vicinanza della sutura sagittale. Al centro della lacuna situata al parietale sinistro si vedono residui di sostanza ossea e così alla porzione posteriore della lacuna parieto-occipitale d.

Del resto, della tendenza delle singole lacune a fondersi, avemmo diretta riprova seguendo la malata negli anni successivi, avendo avuto agio di osservare direttamente il verificarsi della confluenza di più zone osteoporotiche fino a circoscrivere e completamente mobilizzare grossi frammenti e dischi ossei rimasti relativamente indenni.

La lacuna occipitale sinistra presenta limiti più netti delle altre, da riferirsi, secondo ogni verosimiglianza, all'intervento chirurgico.

Alla base cranica non si osservavano inizialmente fatti degni di menzione; la sella, praticamente normale, mostrava soltanto evidente lo sprone posteriore alla porzione superiore del *dorsum sellae;* seni sfenoidali normali, limitati al presfenoide. Ma durante le indagini successive, ad 1 e 2 anni di distanza, si vide un po' alla volta costituirsi una malacia che comprendeva il ba-

ipost-sfenoide, il pavimento della sella ed il clivus per cui sui radiogrammi di quest'epoca riesce impossibile delimitare la sella dai seni sfenoidali e dalla fossa cranica posteriore.

Similmente all'inizio delle osservazioni nulla era rilevabile a carico delle arcate orbitarie, mentre era chiaramente visibile una zona di media alisteresi nella grande ala dello sfenoide di destra, fatto che appariva più marcato per la proiezione della lacuna occipitale. Ma successivamente si assistè al costituirsi di una rarefazione a carico dell'arcata superiore dell'orbita destra, e l'intera cavità orbitaria si restrinse e deformò notevolmente; una seconda area rarefatta della grandezza di una ciliegia, circondata da un alone più opaco, comparve in piena ala dello sfenoide di sinistra.

Nulla alle rocche, alle mastoidi, ai seni della faccia.

Altre lacune di eguale profondità e caratteri si osservavano fin dall'inizio a carico della mandibola e specie alle due branche montanti, delle quali quella di destra, maggiormente colpita, risultava quasi del tutto priva di tessuto osseo. Inoltre si ha una forte inflessione del tratto orizzontale, minato da numerose lacune, arrotondamento degli angoli, caduta pressochè totale dei denti. Anche qui i fatti si aggravarono negli esami successivi, che misero in evidenza completa scomparsa degli angoli mandibolari e raccorciamento cospicuo della mandibola stessa.

L'esame sistematico dell'intero scheletro non dimostra nulla al rachide, costole, scapole, clavicole ecc., nulla a carico degli arti superiori, salvo la persistenza di residui della cartilagine di coniugazione specialmente alla metafisi inferiore del radio ed a quella prossimale del 1° metacarpo, bilateralmente. Il bacino, difficilmente studiabile in quanto le masse muscolari sono addirittura tempestate di noduli a fortissima opacità, residui di numerosissime iniezioni jodiche, non sembrava tuttavia inizialmente presentare alterazioni. Successivamente si osservò la comparsa all'ala dell'ileo di destra, di due zone di rarefazione della grandezza di una moneta di un soldo ciascuna, a contorni irregolari ed addensati.

A destra frattura del collo del femore (frattura spontanea) con rotazione della testa e parziale risalita verso l'alto del moncone inferiore. Larghe zone di decalcificazione a limiti netti nella regione intertrocanterica. Tutta l'epifisi superiore del femore destro è uniformemente decalcificata, e così (rispetto all'arto di sinistra) l'epifisi inferiore, le due ossa delle gambe, ed in modo ancora più marcato tutte le ossa del piede. Inoltre sia nella tibia che nel perone destro, si notano numerosissime piccole immagini lacunari a limiti netti, alcune ovalari, altre confluenti in lesioni allungate, più irregolari.

Nel 2° caso le lesioni sono assai più limitate. L'esame sistematico dell'intero scheletro non mette in rilievo alcuna anomalia ove si eccettui il cranio. Lo spessore della teca è normale ovunque, salvo che all'occipite dove appare leggermente aumentato. La sutura interparietale è ampiamente diastasata e media diastasi si osserva a carico della porzione sinistra della sutura coronaria. Le immagini di tali suture diastasate appaiono anche, proiettate sulla base, nella posizione sub-mento-vertice. Nel parietale di sinistra si osserva un'ampia zona di osteoporosi che abbraccia quasi tutta la regione, costituita dalla confluenza di numerose piccole aree, per lo più circolari od ovalari, della grandezza circa di un grano di miglio. I limiti di tale lacuna sono molto netti nei tre lati superiore, anteriore ed inferiore, molto meno al lato poste-

riore. Inferiormente la linea di demarcazione è interrotta verso i 3/4 posteriori.

In corrispondenza dell'occipitale vi sono altre piccole aree trasparenti circa di egual grandezza, ma interessanti il solo tavolato esterno. Al frontale qualche immagine da granulazione del Pacchioni. Non altri segni di aumentata pressione endocranica. Seni laterali ben visibili, forse un po' ampi. Fossa anteriore normale. Sella piccola, con aditus normale e apofisi clinoidee ben conservate. Seni sfenoidali ampi, molto segmentati, a sede pre- e post-sfenoide. Normali gli altri seni. Nulla alle rocche, alle mastoidi, alle varie ossa della faccia.

Il confronto tra i radiogrammi attuali e quelli che avemmo la fortuna di rintracciare, eseguiti parecchi anni fa, dimostra la assoluta sovrapponibilità delle immagini, talchè se ne può con sicurezza concludere per l'assoluta fissità delle lesioni,

Del 3° caso l'indagine radiografica, come ogni altra del resto, è assai incompleta. Per quanto riguarda il cranio (*) in corrispondenza della regione fronto-parietale destra si osserva un'ampia perdita di sostanza a tipo lacunare, grande forse come la palma di una mano di bimbo, di forma irregolarmente ovoidale, a contorni circinati, assai netti, benchè forse meno che nei casi precedenti. Altre piccole aree prevalentemente rotondeggianti si osservano inferiormente alla prima in corrispondenza della regione occipitale pure di destra. Pavimento della fossa cranica anteriore normale. La sella è ovalare a grande asse orizzontale, aditus e apofisi clinoidee normali; dorsum sellae esile, assottigliato e leggermente incurvato dal lato anteriore. Non si osservano alterazioni del pavimento sellare. Seni sfenoidali trasparenti che occupano il pre- e post-sfenoide. Normali gli altri seni. Nulla alle rocche e alle mastoidi. Nulla alla fossa cranica posteriore, non deiescenza delle suture, nè segni di ipertensione endocranica. Normale la mandibola, normali i contorni orbitari. Per quanto riguarda il rimanente scheletro siamo solo in grado di riferire che nulla fu obbiettivato alla gabbia toracica, scapole, clavicole, rachide, che viceversa il bacino, specie verso destra, presentava ampie zone di decalcificazione a caratteri simili a quelle craniche, duplice frattura della testa del femore, senza tendenza alcuna al callo, ampia decalcificazione della diafisi femorale.

Un complesso quindi di lesioni scheletriche sufficientemente omogeneo nei tre casi, per quanto di assai diversa entità ed estensione; un complesso che così da vicino ricalca il quadro radiologico del m. di Schüller quale dalla letteratura risulta, da esimerci dal dare di questo una descrizione di dettaglio. Sarà sufficiente il rilievo di qualche punto di maggior interesse.

La distribuzione delle lesioni prevalentemente alla volta cranica, e specie alle regioni anterolaterali, l'aspetto complessivo del cranio « a carta geografica » secondo la felice espressione di Schüller, non potrebbe essere nelle malate nostre più tipico. Le lacune sono descritte come a tutto spessore interessanti tavolato esterno ed interno, per lo più nette, ma talora anche sfumate, a volte essendo i bordi dell'escissione del tutto a picco, a volte ad imbuto per prevalente compromissione del tavolato esterno od interno. Le lacune

(*) Queste notizie sono desunte da due radiogrammi di cui il dott. Sessa di Milano ebbe la grande cortesia di concederci l'utilizzazione.

che possono farsi ancora più grandi di quelle da noi osservate, comprendendo volta e base ed estendendosi talora a metà del cranio come in un caso di Rowland; sono delimitate da tessuto apparentemente sano, che con esse si continua senza transizione. Merita di essere sottolineata nelle nostre osservazioni, la persistenza di piccoli residui ossei al centro di una lacuna (caso 1°) una sola volta osservata da Barco e la possibilità di un alone di ispessimento intorno alla lacuna ossea (ala dello sfenoide ed ileo nel caso 1°) pure una sola volta osservato da Pincherle.

Quanto alle lesioni orbitarie, particolarmente del bordo superiore, queste sono di estrema frequenza, più di quanto non potrebbe apparire dalla casistica nostra (una sola volta su 3) e ad esse Schüller attribuisce valore patogenetico nei riguardi dell'esoftalmo. Egualmente tipiche sono le lesioni mandibolari e la caduta dei denti (caso 1°).

Anche le lesioni della base sono ampiamente descritte per quanto non costanti. In particolare la sella fu trovata normale nella maggior parte dei casi, mentre talora (osservazioni di Micheli e Pietra, Hausmann e Bromberg, Rowland II, Schüller III, Vampré, ecc.) appare più o meno alterata.

Delle nostre malate solo la prima dimostrò alterazioni della regione sellare ed anche di un certo interesse in quanto si istituirono per così dire sotto i nostri occhi, comparendo molto dopo, anni dopo, dell'inizio della forma e della sintomatologia ipofisaria. Il modo stesso come tali lesioni si istituirono ed il tipo che esse acquistarono, depongono fortemente, non per un fatto primitivo, che conseguentemente comprometta la funzione ipofisaria, ma per un estendersi a questa sede di fenomeni generali già in atto altrove.

Subito dopo il cranio, colpito nel 100 % dei casi, in ordine di frequenza vengono le ali iliache ed il femore, esattamente come nei casi nostri, meno frequenti essendo le lesioni della tibia, fibula, ossa del piede. Non è però eccezionale nemmeno la localizzazione esclusivamente cranica come nella nostra malata II (circa 1/3 dei casi secondo Moreau); e così pure la stazionarietà ed assoluta fissità della forma nella stessa malata, non manca di precedenti ed analogie. Tipica è, sempre in questo soggetto, la presenza delle numerose, piccole ed incomplete lacune dell'occipite, che vale a dare quell'aspetto « roso dalle tarme », caratteristico, secondo Rowland, dello stadio iniziale della malattia. Viceversa rappresenta un evenienza rara la deiescenza delle suture ossee, che tanto richiama l'attenzione in questa nostra malata, e che per quanto ne sappiamo fu descritta fin qui solo due volte (Santoro; Schüller-Chiari).

Qualche altra rara evenienza, che noi non potemmo osservare merita di essere rammentata a completezza del quadro clinico. Christian vide delle lacune osteoporotiche incluse fra i due tavolati esterni ed interni intatti e di spessore normale, Sosman vide lesioni delle rocche e delle mastoidi, per lo più rispettate. Ma fra queste eccezioni il dato di maggior rilievo è rappresentato dalla possibile concomitanza accanto ai fatti osteoporotici fondamentali, di lesioni di tipo osteocondensante, fino ad aversi immagini di eburneizzazioni ossee (Vampré, Thompson, Hoefer, ecc.). Questa rara evenienza non è riscontrabile nelle malate nostre, salvo il ricordato alone di maggiore opacità intorno a qualche lacuna.

Nel complesso tuttavia possiamo ritenere che la casistica nostra in sè

comprende ed è sufficiente a delimitare le più comuni e classiche evenienze della radiologia ossea del m. di Schüller.

Sintomi oculari e nervosi. — Solo la prima delle nostre tre malate presentava esoftalmo di grado modesto, nulla la seconda, la terza soltanto una rima palpebrale un po' ampia con aspetto leggermente sbarrato dello sguardo. A ciò è da aggiungere, come fu già accennato, che all'atto che ricevemmo la prima delle nostre malate, l'esoftalmo, eguale bilateralmente, era lievissimo non maggiore, a detta della paziente, di quanto essa avesse sempre avuto. L'esoftalmo noi vedemmo crescere, e più spiccatamente a destra, in modo parallelo al deformarsi dell'orbita, radiologicamente constatato. Questa osservazione è di un qualche interesse, in quanto parrebbe appoggiare l'ipotesi di Schüller che l'esoftalmo sia frutto della deformazione orbitaria in quanto l'occhio viene, per così dire, snucleato dall'orbita divenuta troppo piccola e ciò tanto più se si tien conto che nelle altre due malate, in cui questo segno mancava, appariva radiologicamente normale il contorno orbitario.

Che però la deformazione ossea sia l'unica ragione dell'esoftalmo non ci sembra sostenibile: esoftalmi di grado estremo non si accompagnano a lesioni orbitarie nelle osservazioni di taluni AA. (Hausman e Bromberg) e nella nostra malata I un certo grado di esoftalmo precedeva qualsiasi lesione orbitaria ed il fenomeno benchè in grado minore, vedemmo accentuarsi anche a sinistra dove l'orbita rimase ed è tuttora normale; a ciò è da aggiungere che in questa stessa malata (come in altre della letteratura) la Röntgenterapia fece regredire l'esoftalmo pur permanendo le deformazioni scheletriche. Per riassumere ci sembra giusto considerare la deformazione dell'orbita come una delle cause concorrenti alla produzione dell'esoftalmo, ma verosimilmente non la sola, e giusto ci sembra tener presente anche l'ipotesi di Rowland, di accumuli xantomatosi nel fondo dell'orbita che tendono ad espellere il globo oculare, ipotesi suffragata da constatazioni anatomiche dello stesso Rowland e di altri.

L'esoftalmo sarebbe sintoma estremamente frequente e fedele, in quanto mancherebbe solo circa in 1/5 dei casi (malati di Pende, di Sosman I, ecc.) essendo per lo più bilaterale, spesso solo unilaterale, non raramente apparendo tardivamente, a decorso morboso già avanzato. Ma abbiamo già visto come le cifre statistiche siano nelle forme rare soggette ai capricci del caso e pertanto poco attendibili. I soli casi nostri, se riconosciuti genuini, modificheranno in modo sensibile questa percentuale di frequenza.

Esoftalmo a parte, dal punto di vista oculare, nulla sappiamo della malata III che non si potè sottoporre all'esame specialistico. La malata II presentava bilateralmente lieve pallore della papilla che appariva leggermente rigonfia, come per inizialissima papilla da stasi. Non essendosi potuta seguire la malata da questo punto di vista, non fu possibile confermare tale dubbio diagnostico.

Nella I malata si osservano lesioni di più cospicua entità. Normali essendo il campo visivo e la sensibilità cromatica, al fundus risultava netta e cospicua papilla da stasi, a detta dello specialista, coi caratteri proprî della meningite sierosa. Da notare inoltre un edema peripapillare più accentuato an-

cora dell'edema papillare e numerose piccole emorragie peripapillari. La accusata minor acuità visiva, va posta in conto di una non grave miopia.

Questi fatti oculari naturalmente portano immediatamente col pensiero alla possibilità di lesioni nervose o per lo meno di fenomeni ipertensivi. Questo dubbio è avvalorato da taluni reperti radiologici specie nella II malata (evidenza delle granulazioni del Pacchioni, diastasi delle suture), mentre altri elementi del quadro röntgenologico dell'ipertensione endocranica fanno totale difetto. I segni clinici di ipertensione ed in genere riferibili al sistema nervoso mancano tutti, a meno che non si voglia in questo senso valorizzare la cefalea, non grave del resto, di cui soffriva la malata I, e, nello stesso soggetto, la già accennata rigidità della nuca, che però ci sembra trovare più idonea spiegazione nella quasi totale distruzione della squama dell'occipitale e nella dolenzia dei tessuti molli della regione.

Malgrado la assenza di tanti segni, la puntura lombare dimostrò (con un liquor assolutamente normale) notevole ipertensione tanto nel 1° che nel 2° caso (1° pressione iniziale al Claude cm. 65, press. terminale dopo estrazione di 20 cc. cm. 45; 2° press. iniziale cm. 90-95, dopo estratti circa cc. 20, la pressione cade a 40 cm.; determinazioni a pazienti in posizione sdraiata).

Nessun dubbio che in questi reperti trovino la loro spiegazione i fenomeni oculari. Del resto osservazioni di questo genere, per quanto piuttosto eccezionali, non sono nuove nella letteratura: papilla da stasi quanto mai cospicua osservò Schüller in uno dei suoi malati e l'ipertensione del liquor, constatata da Kay nel 1905, condusse alla erronea diagnosi di idrocefalo.

Sintomi infundibulo-ipofisari, ed a carico di altre ghiandole endocrine. — Le lesioni riferibili alla regione infundibulo-ipofisaria costituiscono uno dei gruppi sintomatici di più alto rilievo nella forma di cui ci stiamo occupando.

Due delle nostre malate presentavano diabete insipido tipico e della più alta evidenza. La malata I sospeso il trattamento ipofisario e tenuta ad una dieta media abituale, con libera assunzione di acqua, eliminava nelle 24 h quasi 20 lt. di urina; in condizioni analoghe la II malata aveva una eliminazione oscillante intorno agli 8-10 lt. quotidiani. In un caso come nell'altro l'urina, di aspetto quasi acquoso, raggiungeva P. S. bassissimi (talora 1000-1001) e non conteneva nessun elemento patologico.

La prova dell'assetamento nella I malata non fu potuta prolungare per più di 6 ore e provocava grave malessere generale, inquietudine ed agitazione profonda, disidratazione rapida dell'organismo (perdita di quasi 2 Kg. di peso in 6 ore); nel II caso la prova, meglio tollerata, fu potuta protrarre per 10 ore. In entrambe le malate (e specialmente nella I) l'effetto della carenza idrica sulla eliminazione urinaria e sul P. S. fu assolutamente minimo. Una dieta povera in cloruri, mai tollerata nella I malata, si dimostrò in essa anche scarsamente efficace; una certa riduzione della diuresi si ebbe a notare nella II. In questa un carico di 10 gr. di cloruro di sodio provocava un leggero innalzamento del P. S. ed un certo aumento della poliuria; effetti meno chiari si ebbero nell'altra P. In entrambe le malate l'iniezione di un diuretico mercuriale (novasurol) dette più o meno evidente effetto paradosso (diminuzione della diuresi). La cloremia elevata in una (1ª gr. 7,25 ‰) era circa normale (gr. 6,15 ‰) nell'altra malata. Ambedue risentirono e risentono tutt'ora

straordinario beneficio dal trattamento pituitrinico, specie, per via nasale; in ambedue un certo effetto antidiuretico fu ottenuto da un prolungato trattamento insulinico (20-30 U quotidiane) mentre del tutto inattiva si dimostrò la somministrazione di atropina (3 mgr. al giorno). Normale la glicemia.

In complesso quindi due casi che per nulla si discostano dai più comuni e tipici diabeti insipidi e che, pur avendo, come quasi sempre succede, caratteristiche comuni dei due tipi, assai si avvicinano, seguendo lo schema di De Guglielmo, alla forma iperclorемica.

Nemmeno negli altri casi della letteratura, del resto, il diabete insipido presentava nel m. di Schüller nulla di caratteristico e fuori dell'usuale.

Come abbiamo già visto viceversa, il diabete insipido faceva totale difetto nella III nostra malata, dove solo si ebbero due brevi periodi di discreta poliuria (3 lt. circa con 1004 di minimo di P. S.); anche questa lacuna sintomatologica non manca di precedenti) (caso I di Schüller, caso I di Rowland, caso II di Hand ecc.).

È ancora da ricordare la possibilità che la forma diabetica non manchi in via definitiva, ma solamente ritardi nella sua apparizione; infatti i vari sintomi possono fiorire a distanze grandissime l'uno dall'altro ed in particolare il diabete insipido può ritardare notevolmente sulla constatata presenza di lesioni craniche: un anno di tempo intercorse nell'osservazione di Denzer, e Moreau ritiene un periodo di 2 anni e 1/2 dall'inizio morboso troppo breve perchè si possa considerare come atipico, per definitiva assenza della sindrome diabetica, un m. di Schüller. Nessun caso della letteratura è da questo punto di vista istruttivo come la prima delle nostre malate: a 13 a. la forma era sicuramente già in atto, se già era chiaramente evidente una bozza cranica che operata e svuotata, non più completamente regredì. È possibile ed anche probabile che il primo inizio della forma risalisse ancora più indietro nel tempo, ma almeno l'età di 13 a. può essere accettata con tutta sicurezza. Ebbene dovettero decorrere 6 anni interi, sino al 19° della p., perchè il diabete insipido bruscamente facesse la sua comparsa.

Nessuno quindi ci può dire che la nostra malata III ove la forma avesse avuto più lungo decorso (la P. venne a morte dopo circa due anni dal constatato inizio della malattia) non avrebbe finito per presentare anche questo sintoma.

Accanto a questa possibilità, va ricordata quella non infrequente della regressione e talora completa e spontanea guarigione della forma diabetica. Estremamente dimostrativa in questo senso è, fra altre non poche, l'osservazione di Sosman (caso I) di un soggetto che dopo aver sofferto per lungo tempo di diabete insipido, vide la forma spontaneamente regredire; 8 anni interi decorsero dalla completa cessazione di ogni poliuria, prima che si constatassero le caratteristiche lesioni craniche. Esempio dello stesso genere, per quanto assai più modesto, è rappresentato dalla II nostra malata, che ebbe un periodo di parecchi anni di remissione (non di guarigione) della sindrome diabetica, recidivata più tardi, con assoluta stazionarietà delle lesioni ossee.

Della sintomatologia del gruppo infundibulo-ipofisario, null'altro è da ricordare nella malata II. È difficile dire se l'amenorrea transitoria nel caso 3°, definitiva e tuttora perdurante nel I, malgrado le attuali eccellenti condizioni generali, sia, in parte almeno, da attribuire a deficienze della pre-ipofisi.

Così è difficile dire se l'ingrassamento, sicuramente anormale del caso I e assai più modesto del III, potesse mettersi in relazione con disturbi ipofisari. È certo che, almeno nel caso I, la disposizione dell'adipe è alquanto anormale e piuttosto ricorda la adiposità ipofisaria, ma non va nemmeno dimenticato che si tratta di un soggetto costituzionalmente e famigliarmente altamente brachitipo e che l'ingrassamento si è verificato particolarmente (e così nell'altra malata) durante un lungo periodo di immobilizzazione.

Infine è da ricordare il frequentemente segnalato nanismo che si accompagna a queste forme e che spesso ha l'aspetto del nanismo euritmico. Ma è difficile dire, come giustamente osserva Pincherle, se possa parlarsi di nanismo ipofisario in soggetti colpiti da malattia grave e cachetizzante nei primissimi anni o mesi della vita, e per di più da malattia che prevalentemente compromette il sistema scheletrico. Delle nostre malate solo la prima, e cioè quella in cui la forma debuttò in età più giovanile, presenta una statura nettamente inferiore alla media, ma ripetiamo, è impossibile concluderne per un diretto intervento ipofisario.

Per quanto riguarda la restante costellazione endocrina, poco c'è da dire nei casi nostri, poco è registrato dalla letteratura.

Nessuna delle tre malate presentava segni di distiroidismo. In particolare nemmeno nella malata I, malgrado l'evidente esoftalmo, è presente nessuno dei segni oculari della serie tiroidea ed infatti come già abbiamo accennato, si tratta qui di un esoftalmo di tutt'altra origine e natura di quello che si osserva nei basedowiani. Il metabolismo basale dette valori di -13 % in questa malata, praticamente normali nella II; non fu potuto studiare nella III.

Abbiamo già accennato alla insufficienza della funzione mestruale in due delle P.P. L'esame ginecologico dette esito normale nella II e III malata, mentre dimostrò ipoplasia ed infantilismo utero-ovarico di alto grado nella I.

Nulla si può dire circa le paratiroidi che sarebbe tanto interessante indagare nella loro funzionalità, in forme che decorrono con così cospicua perturbazione del metabolismo calcico. Disgraziatamente i nostri mezzi semeiologici sono su questo punto del tutto insufficienti: possiamo solo segnalare (ma non sapremmo in riguardo alle paratiroidi quale valore attribuire a questo dato) un cospicuo innalzamento della calcemia in due delle malate (I e II) ed altri disturbi del metabolismo calcio-fosforico, su cui si tornerà più avanti.

All'infuori dei pochi dati ora segnalati e ove non si voglia dare un peso eccessivo a qualche accenno di virilismo nella disposizione dei peli della I nostra paziente, nulla d'altro è da segnalare a carico del sistema endocrino.

Apparato respiratorio. — Pochissimo è a notare nei casi nostri al riguardo dell'apparato respiratorio. Solo la malata III presentava fin dall'inizio delle osservazioni segni di mediastinite, verosimilmente di antica data, ed il mediastino radiologicamente appariva fortemente opacato. Pure la base sinistra (dove vi era stata anni avanti una pleurite) era leggermente rialzata e fissa con corrispondente reperto radiologico.

Nel corso delle successive osservazioni, come con maggior dettaglio sarà visto più innanzi, si riaccesero i fenomeni morbosi alla pleura di sinistra ed in breve vi si raccolse un cospicuo essudato, che lungamente rimase stazionario senza alcuna tendenza al riassorbimento. Dopo alcuni mesi, praticata una toracentesi, si estrasse un liquido nettamente torbido per sospensione di gran-

dissimo numero di pagliuzze giallastre splendenti. Il liquido esaminato si dimostra un tipico essudato ad altissimo contenuto colesterinico talchè di piena ragione si potè porre la diagnosi di pleurite colesterinica.

Per quanto ne sappiamo è questo il primo reperto di pleurite colesterinica che venga segnalato nel corso di m. di Schüller, e sembra a noi trattarsi di reperto di notevole interesse, non solo per le deduzioni diagnostiche che nel caso in questione concede, ma anche per la comprensione generica della forma morbosa che stiamo studiando e forse anche delle stesse pleuriti colesteriniche, così oscure nella loro genesi.

Infatti come meglio si vedrà tra breve, l'ipotesi oggi dominante, ed anzi già più che un'ipotesi, circa la genesi del m. di Schüller, attribuisce questa forma ad una lipoidosi generalizzata. Pertanto questa malattia viene ad essere ravvicinata ad altre ed a costituire un nuovo gruppo morboso — quello da alterato metabolismo lipoideo — insieme con il morbo di Gaucher e con quello di Nieman-Pick e forse con l'idiozia amaurotica di Tay-Sachs. Le diverse forme sarebbero differenziate dal diverso lipoide in prevalenza (non esclusivamente) in causa: la lecitina nel m. di Nieman-Pich, dei cerebrosidi nel m. di Gaucher, un lipoide non ancora identificato nell'idiozia amaurotica. Nel m. di Schüller è in causa la colesterina e di conseguenza tale malattia viene ad essere ravvicinata, forse anche a fondersi (se ne parlerà più avanti), con le numerose manifestazioni xantomatose.

Questo complesso di dati non può a meno di notevolmente valorizzare la comparsa, per la prima volta segnalata, di una pleurite colesterinica nel corso di una forma di questo genere. Il reperto, mentre indubbiamente convalida da un lato la diagnosi posta, dall'altro anche dà appoggio alla teoria della genesi lipoidosica del m. di Schüller e dimostra a quale ampia gamma di possibilità sintomatologiche possa condurre un alterato metabolismo lipoideo. Infine, come già abbiamo detto, la stessa pleurite colesterinica, così oscura nella sua genesi e significato, è forse passibile di ricevere da questa osservazione un po' di luce.

Infatti non è per nulla impossibile che casi che passano per isolate pleuriti colesteriniche rappresentino in realtà assai più complesse alterazioni del metabolismo colesterinico, di cui altri sintomi sfuggono perchè non intenzionalmente ricercati. La asintomaticità talora assoluta di gravi lesioni per es. della teca cranica (valgano ad esempio i casi nostri II e III in cui il reperto radiologico giunse assolutamente a sorpresa) consente questa supposizione.

Naturalmente ciò non costituisce in nessuna maniera una affermazione e nemmeno un'ipotesi: questo rilievo abbiamo fatto unicamente per invitare chi in avvenire osserverà casi di pleurite colesterinica a studiarne, specie radiologicamente, lo scheletro e particolarmente il cranio, a cercare la presenza di eventuali xantomi, ad indagare, per quanto possibile, il metabolismo lipoideo: non è da escludersi che uno studio con queste direttive condotto, porti a risultati soddisfacenti.

Le considerazioni ora svolte vengono ad essere rinforzate dalla non rara compartecipazione dell'apparato respiratorio alla malattia di Schüller. A parte che anatomicamente si constatò talora una xantomatosi pleurica, clinicamente muta, in non pochi casi furono segnalate alterazioni interpretate come lipoidosi diffuse dell'apparato respiratorio che, clinicamente pressochè mute, hanno viceversa grande evidenza radiologica, mostrandosi l'intero ap-

parato respiratorio talora in istato di fibrosi, talora disseminato di minutissimi noduli, con un quadro radiologico complessivo talmente simile a quello della miliare da rendere difficile una diagnosi differenziale. Casi dimostrativi in questo senso ricordano tra gli altri Palmieri, Looser, Rowland, ecc.

Nulla di questo quadro è osservabile in nessuna delle nostre malate; solo la II presenta qualche nodulino e qualche immagine di addensamento, ma così incerte e malsicure da non meritare quasi cenno, tanto più ove si consideri trattarsi di una malata con grave vizio cardiaco (insufficienza e stenosi mitralica) al limite del compenso, che già subì due accessi di edema polmonare acuto, ed in cui quindi i modestissimi fatti osservati sono ben facilmente riferibili a cronica stasi.

Apparati circolatorio, digerente, uropoietico. — Clinicamente quasi non si hanno segni a carico dei ricordati sistemi. Di qualche reperto anatomico sarà detto più oltre. Talora viene segnalata ipertrofia epatica (casi di Hand, di Grifith, di Herzenberg) o splenica (Kyrklund). È ancora da ricordare la possibilità di un ittero da stasi, per compressione sull'ilo esercitata da masse xantomatose (Grifith) e fenomeni di stasi urinaria, pure per accumuli xantomatosi all'ilo renale (Kyrklund, Hochstetter e Veit, Hand ecc.). Nessuna manifestazione viene segnalata a carico dell'apparato circolatorio, ove si eccettui, nei casi che volgono a male, un progressivo decadimento dell'attività cardiaca, del tutto atipica.

Nulla in nessun senso fu riscontrato nei nostri casi, il già ricordato vizio cardiaco della II malata essendo evidentemente del tutto fuori causa.

Sangue. — Anche su questo punto non abbiamo nulla di personale da dire. Nessuna delle nostre malate presentò alterazioni ematiche di un qualche interesse. Era riscontrabile una modesta anemizzazione col tipo della banale anemia secondaria ed in un solo caso (I), una leggera leucocitosi (10.200) con neutrofilia relativa (80 %) facilmente spiegabile attraverso i lunghi fatti suppurativi sofferti. Mai fu dato rilevare malgrado lunghe ed insistenti ricerche anche a mezzo di arricchimento presenza di elementi patologici. Merita però ricordo il possibile reperto, segnalato da Pincherle, di cellule monocitarie di grande volume, a forma irregolare, con protoplasma ampio, leggermente basofilo, con numerosi piccoli vacuoli rotondeggianti, a fresco ripieni di grasso, che attribuiscono nell'insieme al protoplasma un aspetto reticolato o meglio spugnoso, con nucleo grande eccentrico, irregolare di forma, a struttura reticolare finissima, con evidenti nucleoli, e vacuoli meno abbondanti che nel protoplasma. In una parola si tratta di elementi sicuramente identificabili con le così dette cellule « schiumose » caratteristiche del tessuto xantomatoso e forse patognomoniche, se non del m. di Schüller, delle lipoidosi in generale. Giustamente pertanto Pincherle insiste sulla importanza dell'attento esame ematologico specie a mezzo di arricchimento, qualora si sospetti una lipoidosi ed indubbiamente dobbiamo all'osservazione di questo A. un nuovo importantissimo mezzo diagnostico.

Con quale frequenza tale sintoma sia presente non potremmo dire: il fatto che Pincherle sia il solo a registrare questo reperto non equivale ad affermarlo eccezionale, che ben si sa come reperti di questo genere facilmente sfuggano qualora non siano intenzionalmente e pazientemente ricercati.

Possiamo dire che in due dei nostri casi, dopo presa cognizione delle ricerche di Pincherle, tali cellule furono a lungo ricercate con esito negativo. Dobbiamo però anche aggiungere che in un altro tipico caso di questa malattia, in istudio in altro ambiente e che potemmo vedere occasionalmente, vi era indubbio e sicuro reperto di cellule « schiumose » in circolo, benchè estremamente rare.

Cute ed appendici cutanee. — Con una certa frequenza si trova nella letteratura segnalata la coincidenza della sindrome di cui stiamo trattando, con lesioni cutanee. Il tipo più caratteristico di queste consiste nella presenza talora di isolati xantelasmi, talora di xantomatosi cutanea diffusa, talora di xantomi tuberosi o financo dei veri e propri tumori xantomatosi, secondo la nomenclatura degli AA. francesi.

Il valore del reperto supera di molto quello di un ulteriore e più o meno frequente sintoma del m. di Schüller, ed acquisisce, per ragioni evidenti, cospicuo significato esplicativo per la genesi della forma morbosa che ci interessa. È interessante rilevare, seguendo Herzenberg, che ben spesso si possono all'esame istologico riconoscere di natura xantomatosa lesioni di aspetto banale e comunque assai differenti dalle classiche; questo A. su piccole biopsie cutanee, ha riconosciuti risultare costituiti da infiltrati granulomatosi, contenenti grosse cellule lipoidee, elementi che apparivano all'esame esterno come comuni petecchie e pustole.

Ma l'atipia di queste lesioni può facilmente raggiungere gradi più elevati e talora rendersi anche istologicamente del tutto irriconoscibili, anche al più capace e prevenuto osservatore. Conviene per intendere questo punto, che ha secondo noi il massimo interesse, e su cui dovremo insistere anche più oltre, richiamarsi a quella che è l'evoluzione delle lesioni xantomatose. Accanto all'aspetto tipico di questa lesione, un altro aspetto ve ne è, puramente fibroso. È discutibile la successione con cui queste due fasi si susseguono: secondo il concetto più diffuso il tessuto xantomatoso normalmente evolve verso la sclerosi, e la fibrosizzazione completa ne costituisce lo stadio terminale abituale.

Per altri AA. invece (particolarmente Grifith e Freeman) la lesione fibrosa sarebbe primitiva ed iniziale, e solo in progresso di tempo, intervenendo fatti degenerativi, le cellule si arricchirebbero di granulazioni lipoidee, assumendo l'aspetto xantomatoso.

Ma comunque vadano le cose resta il fatto essenziale e ben assodato, che noduli puramente fibrosi possono mascherare le lesioni xantomatose di cui costituiscono l'esatto equivalente, e ciò non solo a livello della cute, ma anche delle localizzazioni viscerali ed ossee quali si hanno nel m. di Schüller.

Noi riteniamo che non poche delle incertezze e discordi pareri che in questo campo si danno, traggono la loro origine dal non avere numerosi AA. tenuta questa possibiltà nel debito conto.

Ritornando alle lesioni cutanee, nulla fu rilevabile nel senso accennato in nessuna delle tre nostre pazienti. Tuttavia meritano un accenno ed un tentativo d'interpretazione alcuni fatti osservati nel caso III. Come si ricorderà in questa malata comparve, ad aprire la serie morbosa, eccentricamente alla mammella, forse in un lobulo aberrante di essa, un noduletto che presentava caratteri clinici di benignità, talchè il chirurgo si contentò di snucleare la

formazione. Recidivata in sito analoga massa, questa fu nuovamente escisa insieme a metà (non tutta) mammella e fu praticato lo svuotamento del cavo ascellare. Durante questo secondo intervento fu asportata anche una masserella, di durezza fibrosa, della regione perineale.

Noi non abbiamo visto la malata quando erano in atto tali manifestazioni, nè abbiamo potuto osservare le sezioni allora allestite. Ma è certo per altro che qualche cosa di singolare, di clinicamente anormale, vi doveva essere in tali manifestazioni, se il valente operatore che allora intervenne, seguì una linea di condotta diversa dall'usuale.

Dei reperti istologici abbiamo potuto avere solo una descrizione estremamente sommaria; la masserella perineale viene descritta come a struttura endoteliale, ricchissima di connettivo e rassomigliante ad un cilindroma per la presenza numerosa di caratteristici vacuoli. Per il tumore mammario invece si nota che la struttura ghiandolare non è più visibile in alcun punto e che il tessuto ha l'aspetto complessivo del carcinoma, però fortemente fibroso ed assai consistente, tanto da avvicinarlo allo scirro. Anche quì si osservano numerose e fitte vacuolizzazioni e spazi anche di maggior ampiezza che l'osservatore attribuisce all'architettura del connettivo o a spazi linfatici.

Malgrado che la diagnosi complessiva di chi osservò i preparati sia per l'una formazione di adeno-carcinoma o di cancro fibroso, e per l'altra di endotelioma o di fibroma, e malgrado le descrizioni istologiche di cui siamo in possesso e che abbiamo riferite pressochè letteralmente, siano estremamente imprecise e manchevoli, tuttavia è sicuro che qualche cosa di non chiaro e di non usuale, vi doveva essere all'esame istologico, come vi era stato all'indagine clinica.

Ci colpisce sopratutto il reperto di copiosa vacuolizzazione sia nell'uno che nell'altro tumore e la grande ricchezza di connettivo. Una copiosa vacuolizzazione non si vuole osservare in nessuna delle forme diagnosticate e d'altro canto come vacuoli si presentano nei pezzi fissati le masserelle lipoidee che infarciscono e caratterizzano le formazioni xantomatose. La possibilità pertanto che si fosse caduti su due formazioni di questo genere nella loro fase fibrosa non ci sembra da escludersi sopratutto se si considera l'aspetto clinico ed istologico di talune masse xantomatose in fase fibrosa. Accanto agli xantomi papillari, agli xantelasmi ecc., vanno ricordate altre formazioni di questo tipo e cioè i tumori xantomatosi (gli « xanthomes en tumeurs » degli AA. francesi; il « xantoblastoma » di Silberley) che sogliono comparire come masse isolate uniche o plurime, ma mai molto numerose, che hanno tendenza pressochè indefinita alla proliferazione come veri tumori (nel caso di Silberley la massa aveva raggiunto il volume di due pugni) che asportati possono recidivare in sito, ma che non presentano mai caratteri di malignità, nè tendenza alla metastasi. Queste masse proliferando inducono in compressione le cellule viciniori del tessuto ospite, che possono completamente scomparire. Istologicamente nello stadio loro di fibrosizzazione, l'aspetto generale è nettamente quello del fibroma, talora quello del fibrosarcoma (Pollitzer e Wile). Altra volta, specie se la lesione cade in un organo ghiandolare, si osservano accanto a fenomeni di intensa fibrosi, ammassi di cellule epiteliali appiattite, in piena disorganizzazione di ogni piano strutturale, sì da aversi perfetta simulazione di un carcinoma fibroso, come

pure, sembra sia possibile una degenerazione in tipico carcinoma a cellule piatte (osservazioni compiute sull'ipofisi, Grifith; Chiari, ecc.).

Le cellule hanno tendenza a fondersi per formare degli ammassi sinciziali o cellule giganti multinucleate, del tipo di quelle da corpi estranei; qua e là sono constatabili nidi d'infiltrazioni parvi-cellulare e grandissimo numero di fibroblasti, e più o meno completa disorganizzazione del tessuto (Moreau, Pollitzer e Wile); la diagnosi può farsi talora estremamente difficile e si basa spesso unicamente sulla constatazione di qualche elemento xantomatoso tipico sopravissuto (cellule schiumose) e particolarmente sulla presenza, nei preparati a fresco, di numerose piccole goccioline lipoidee tingibili coi reattivi opportuni, e che naturalmente appaiono come vacuoli nei preparati fissati.

Senza dilungarci ulteriormente in questa trattazione, che per lo meno avrà servito a ricordare la possibilità di simili evenienze nel morbo di Schüller e le difficoltà loro diagnostiche, ritornando alla nostra malata, sarebbe assurdo ed assolutamente ingiustificato pretendere di giungere a conclusioni concrete e di contraddire quanto, sia pure con qualche incertezza, viene affermato da chi, al contrario di noi, tali masse osservò e studiò; ma non è stato forse fuor di luogo l'accennare ad una possibilità interpretativa di un'evenienza clinica, altrimenti difficilmente comprensibile.

Ritornando alle malate nostre, null'altro, lo abbiamo già detto, fu dato osservare a carico della cute. Nessuna distrofia fu da noi vista nè da altri segnalata a carico delle unghie. Viceversa la malata I presentava cospicue ed evidenti alterazioni a carico dei capelli, che si fecero aridi e friabili, che in parte incanutirono precocemente, che sopratutto caddero in gran numero specie nel periodo di maggior gravità della forma, lasciando ampie chiazze alopeciche; ed è inutile dire che teniamo conto solo delle alterazioni intervenute prima della Röntgen-terapia. È molto probabile che queste lesioni debbano essere riferite allo stato di grave sofferenza e distrofia del cuoio capelluto che, con le raccolte già ricordate, le croniche fistolizzazioni ecc. partecipava alla più grave lesione della teca cranica. Comunque non troviamo nella letteratura descrizione di evenienze analoghe anche in casi avanzatissimi.

Indagini chimiche ed altre ricerche sussidiarie. — Oltre a quelle esposte nel corso della presente trattazione a seconda della necessità, tutta una serie d'indagini fu potuta condurre nelle malate I e II, che, specie dal punto di vista biochimico, sono studiate più completamente di ogni altro caso sin qui pubblicato. Per brevità riuniamo nella seguente tabella i risultati delle analisi che ci riserbiamo di solo brevemente commentare.

A questi valori, da noi stessi determinati, possiamo aggiungere, relativamente al III caso, i pochi seguenti rilievi gentilmente comunicatici: calcemia mmg. 115 ‰, colesterinemia gr. 1,68 ‰, bilancio calcico in deficit (— gr. 0,147 nelle 24 h).

Il comportamento complessivo è praticamente identico nel I come nel II caso, tolto i valori assoluti di qualche cifra. Il cloruro sodico è in elevata percentuale nel siero del I caso, circa normale nel II: si trova in queste cifre la conferma di quanto già abbiamo detto circa il tipo del diabete insipido di

Sangue (siero o plasma)	Caso I.	Caso II.
* Cloro (in NaCl)	gr. ‰ 7,25	gr. ‰ 6,15
* Sodio	» 3,69	» 3,05
* Potassio	» 0,204	» 0,192
* Calcio	» 0,210-0,182-0,176	» 0,151-0,143
* Magnesio	» 0,051-0,047	» 0,039-0,037
* Fosforo inorganico	» 0,021-0,019	» 0,025-0,028
* Quoz. $\frac{Ca}{P}$ (media)	9,4	5,6
* Quoz. $\frac{Ca + Mg}{P}$ (media) .	11,9	7,1
* Quoz. $\frac{Ca}{K}$ (media)	0,92	0,76
Glucosio	gr. ‰ 1,04	gr. ‰ 0,89
* Colesterina	» 2,000	» 1,950
Grassi totali	» 3,25	» 2,89
Urea	» 0,22	» 0,31
Acido urico	» 0,0448	» 0,031
* Creatina + Creatinina . .	» 0,052	» 0,048
* Indacano	» < 0,0015	» < 0,0015
* Albumina totale	» 85,30	» 83,15
* Alb. vera	» 54,7	» 49,10
* Globuline	» 30,6	» 34,05
* Quoz. $\frac{Albumina}{Globulina}$	1,79	1,44
* Pressione oncotica	51 cm. H_2O	48 cm. H_2O
* Δ crioscopico	— 0,572°	— 0,567°
* Indice refrattometrico . .	1,35076	—
* Viscosità (H_2O = 1) . . .	1,92	—
* Riserva alcalina	cc. % 47,68	cc. % 58,25
pH	7,51	7,42
* Fosfatasi	25	16
Urine	*Valori medi eliminati nelle 24 h.*	
Cl (in NaCl)	gr. 11,60	gr. 9,51
Ca	» 0,565	» 0,485
Granuli birifrangenti	assenti	assenti
—	—	—
Bilancio calcico	— gr. 0,325 nelle 24 h.	— gr. 0,056 nelle 24 h.

Tutte le determinazioni segnate con * sono state eseguite su siero o plasma. Su sangue totale le altre. La colesterina fu determinata secondo Autenrieth, i grassi nefelometricamente secondo Bloor, le albumine al Kjeldall. I valori della fosfatasi esprimono i mmgr. di fosforo che 100 cc. di plasma sono capaci di liberare in tre ore, a 37°, dal substrato opportuno.

cui le pp. soffrivano. Viceversa l'eliminazione salina è praticamente normale, non riscontrandosi quì quella tendenza all'ipocloruria talora segnalata.

Normali, ma verso i limiti superiori della norma, sono i valori delle proteine plasmatiche e così il quoz. alb/globuline. In relazione le cifre della forza oncotica sono non solo normali, ma nettamente ipernormali (il valore di 51 cm. osservato nella malata I è il più alto che abbiamo mai visto), in accordo al comportamento usuale della forza oncotica nel diabete insipido (da noi per i primi studiato) e che si dimostra normale od ipernormale. Riteniamo sia questo un dato non privo di significato e, per quanto non abbiamo casistica sufficiente per poterlo affermare, non è forse azzardato supporre che la cospicua avidità di acqua del plasma, possa contribuire a determinare la tendenza alla disidratazione dei tessuti che taluni di questi malati presentano. Forse la maggiore o minore altezza della forza oncotica potrebbe valere, insieme ad altri dati, a meglio differenziare le due categorie in cui sogliono dividersi i casi di diabete insipido. Normali sono i valori della glicemia, normali le cifre dei corpi chetonici, d'onde possiamo con maggior convinzione escludere ogni partecipazione del ricambio dei carbo-idrati alla sindrome diabetica presenziata. Normali anche i valori delle scorie azotate (fa eccezione l'acido urico nella malata I, ma il soggetto non era a dieta apurinica e presentava d'altronde costituzionalmente e famigliarmente una tendenza alla diatesi gottosa) a conferma della buona attività funzionale del rene, malgrado la forma in atto.

Nulla da notare circa i valori della riserva alcalina, pH, △ crioscopico, indice refrattometrico, viscosità.

Circa i componenti minerali del plasma risalta in ambedue le malate un cospicuissimo innalzamento della calcemia ed un proporzionalmente non meno rilevante aumento della magnesiemia. Dobbiamo anzi dire che è rarissimo in ogni evenienza clinica osservare valori simili dei metalli terrosi: per quanto ne sappiamo esclusivamente nel m. di R. vengono talora, e sempre come eccezione segnalate, cifre di quest'ordine di grandezza. Personalmente la calcemia di 21 mmg. % della I malata è la più alta che abbiamo mai osservato in molte centinaia di determinazioni in malattie di ogni genere, inclusi alcuni casi di m. di Recklinghausen.

Il dato merita veramente di essere sottolineato e ciò per diverse ragioni; innanzi tutto una ragione pratica diagnostica: l'alto livello della calcemia viene spesso, benchè ingiustificatamente, considerato come un segno patognomonico di un'altra malattia ossea che con quella di cui stiamo trattando può presentare talune analogie e che pertanto dovremo ricordare a proposito della diagnosi differenziale, vogliamo parlare del m. di Recklinghausen. La ignoranza della possibilità di altissimi valori calcemici anche nella sindrome di Schüller, potrebbe portare a deplorevoli errori diagnostici. È in vista tra l'altro di questa possibilità che altrove abbiamo insistito sulla non specificità del sintoma ipercalcemia e che abbiamo sostenuto che questo dato preziosissimo è compagno fedele ed immancabile di ogni iperparatiroidismo e quindi anche del m. di R., ma non di esso soltanto; per tale ragione abbiamo anche sostenuto che la calcemia consente con maggior sicurezza, se normale, di escludere una iperfunzione paratiroidea, che non di affermarla, se in aumento. Crediamo fermamente di essere stati nel vero nel formulare questa proposizione.

Come già abbiamo ricordato nel III caso viceversa la calcemia è normale, se pure tendente verso le cifre alte: è questo quanto si verifica nella maggioranza delle osservazioni della letteratura. Se ne può concludere che il sintoma ipercalcemia sia del m. di Schüller un attributo incostante o forse che esso possa apparire solo in determinate contingenze e fasi della malattia.

L'alto valore dell'ipercalcemia ha interesse anche da un punto di vista teorico in quanto dimostra come l'intero metabolismo minerale sia o possa essere alterato e come la malattia non debba in alcuna guisa essere considerata come una manifestazione locale. È vero potrebbe l'alto contenuto calcico del sangue essere interpretato come espressione di materiale di disassimilazione dello scheletro in osteoporosi, avviato ai suoi emuntori naturali. Ma i valori constatati sono per una simile interpretazione assai elevati, specie tenuto conto che le zone di lesione ossea, per quanto cospicue, sono pur sempre limitate. D'altra parte nella malata II i documenti radiografici ci dimostrano attraverso gli anni la assoluta fissità della forma, e nella malata I abbiamo visto sussistere l'ipercalcemia (se pure in limiti minori) attraverso anni fino a questi ultimi giorni, pur essendo le lesioni scheletriche in piena regressione ed in massima parte anzi del tutto risarcite. È pertanto a nostro modo di vedere indiscutibile che il metabolismo calcico è o può essere nel suo insieme cospicuamente compromesso nella forma di cui stiamo trattando.

Un argomento in favore di questa nostra affermazione potremo trovare nella determinazione del bilancio calcico, in due malate su tre in evidente deficit. A questo argomento tuttavia preferiamo non attaccarci: una serie di ragioni teoriche e di pratiche constatazioni, rendono del tutto inattendibili, a scopo clinico-diagnostico, i valori del bilancio calcico, da un punto di vista esclusivamente astratto viceversa, del più alto interesse. La questione è stata da noi esaurientemente trattata in altra pubblicazione e pertanto ci limitiamo in questa sede, a tale breve accenno.

Accanto al calcio, l'abbiamo già visto, anche il Mg è fortemente aumentato; anche questo metallo si comporta quindi in modo del tutto identico a quanto si osserva nel m. di R. La constatazione quindi non fa che rinforzare da un lato quanto si è detto fin quì a riguardo del calcio, e dall'altra vale a dimostrare ancora una volta quanto noi stessi da tempo sosteniamo, e cioè che il metabolismo del calcio e del magnesio unitamente a quello del fosforo, debbano essere considerati un tutto sinergicamente agente.

Infatti, nelle nostre pp. anche il P si dimostra alterato e precisamente cospicuamente diminuito. In altre parole tale elemento assume comportamento opposto a quello del calcio, così come avviene nel morbo di R. e come noi stessi (in unione a Cammarella) abbiamo dimostrato essere, per il plasma, regola costante, in ogni evenienza morbosa.

Tali spostamenti sono chiaramente sintetizzati dal forte aumento del quoz. Ca/P e dell'aumento più forte ancora del valore $\frac{Ca + Mg}{P}$, valore più razionale e sensibile, di cui abbiamo consigliato lo studio.

Accanto a tale quoziente anche quello Ca/K è fortemente aumentato, ma tale scarto è da imputare esclusivamente all'aumento del Ca, il K dimostrandosi del tutto inalterato. È possibile tuttavia, ed in teoria dovrebbe essere certo, che lo spostamento così cospicuo del rapporto Ca/K si faccia risentire

sull'equilibrio elettrolitico dell'organismo ed in qualche modo pesi sul sistema nervoso vegetativo. Tuttavia, come già fu rilevato, nessuna alterazione in questo senso fu direttamente constatata. Anche il sodio infine appare circa normale.

In complesso, quindi, possiamo dire che nei casi nostri I e II, tolta qualche piccola deviazione dalla norma dei cloruri in rapporto al diabete insipido, è a constatare come dato esclusivo, una complessa alterazione del gruppo metalli terrosi-fosforo.

Come integrazione a questo gruppo di indagini, ci è parso d'interesse studiare un dato in questa forma fino ad ora trascurato: vogliamo accennare alla fosfatasi plasmatica. Come si vede dalla tabella, in tutte e due le malate i valori della fosfatasi sono fortemente aumentati, circa quadrupli del normale. Questo se costituisce un reperto nuovo per quanto riguarda il m. di Schüller, viceversa rientra nelle cognizioni accertate, circa le malattie scheletriche in generale. Si sa infatti che ogni lesione dello scheletro e specie le malattie sistemiche di questo, si accompagnano ad iperfosfatasemia, più o meno cospicua. Sul significato biologico della fosfatasi e sul significato clinico delle alterazioni di essa, è fiorita in questi ultimi anni una intera letteratura e noi stessi l'abbiamo in parte riassunta ed arricchita di nuove indagini, in altre pubblicazioni.

Pertanto dalla questione generale della fosfatasi faremo quì completa astrazione, limitandoci ad osservare come la odierna costatazione valga a convalidare il concetto che l'iperfosfatasemia è attributo comune ad ogni malattia scheletrica, specie sistemica, delle quali pertanto costituisce un utile sintoma generico ed alle quali, fino ad un certo punto, vale a ravvicinare la malattia in istudio.

Esaurito così quanto riguarda il metabolismo minerale, qualche accenno va dedicato a quello lipoideo. Dato il concetto già accennato e su cui ritorneremo in dettaglio, della genesi xantomatosa del m. di Schüller, evidente appariva l'interesse di studiare il comportamento dei lipoidi ematici, di facile aggredibilità semeiotica.

Questa ricerca ha portato in non pochi casi della letteratura a constatazione di ipercolesterinemia (osservazioni di Chiari, Pincherle, Rowland, Sosman, Futcher, Egler, ecc.). Ma se per taluni di tali casi l'ipercolesterinemia è sicura e cospicua e valga d'esempio il caso di Egler di 820 mmg., o quello di Futcher di 526, noi non possiamo in alcuna maniera considerare come abnorme la cifra di 192 mmg. riferita da Chiari e saremmo in dubbio nell'ammettere come francamente patologico anche il valore di 254 mmg. segnalato da Pincherle. Ma v'ha di più: non pochi casi accuratamente e ripetutamente studiati non dimostrarono ipercolesterinemia, malgrado la sicura e talora direttamente constatata presenza di accumuli lipoidei e meglio ancora specificatamente colesterinici.

Esempi di questo genere sono i casi II e III di Sosmann, il caso di Vampré, quello di Pickhan ecc. In questa categoria, che sarebbe difficile dire se più o meno numerosa dell'altra, rientrano in pieno tutti e tre i casi nostri. Onde convalidare il significato del dosaggio colesterinico, in due delle nostre malate eseguimmo anche il dosaggio della lipemia totale e la ricerca nelle urine dei granuli birifrangenti. Non avemmo che reperti normali.

La constatazione pone anche l'ipercolesterinemia e più genericamente l'iperlipemia, fra i segni facoltativi, non obbligatori, del m. di Schüller. La cosa non è senza interesse diretto, in quanto diminuisce il valore diagnostico di questo dato, ed in quanto dimostra la possibilità di gravi alterazioni del metabolismo lipoideo pur con lipemia e colesterinemia assolutamente normali. Ne è un esempio caratteristico il caso nostro III in cui la colesterina del sangue permaneva normale, mentre si andava costituendo un versamento pleurico colesterinico.

Prima di concludere questo paragrafo vogliamo, per completezza, ricordare l'esito di talune altre ricerche complementari. La R. W. (come la Kahn e la Meinicke) risultarono negative in tutte e tre le malate sul sangue; nella I e II la ricerca fu eseguita con egual esito anche sul liquor.

La cutireazione alla tbc. dette esito modicamente positivo nei casi I e II (non eseguita nel III) e l'iniezione di dosi crescenti di tubercolina fino al valore massimo di 1 mmg. fu sopportata bene con nulla o minima reazione termica e nessun risentimento locale.

L'esame del liquor, che come fu già visto, sgorgava sotto pressione notevole, dette risultati in tutto e per tutto normalissimi (albumina, cellule, reazioni colloidali, Nonne-Appelt, Pandy, R. W. ecc.).

Egualmente l'esame delle urine ripetutamente eseguito, non disvelò mai nulla di anormale, ed in particolare mai si potè constatare presenza di albumina di Bence-Jones, intenzionalmente ricercata.

Infine lo studio della eccitabilità elettrica, come della cronassia, non dimostrarono alterazioni degne di rilievo.

Anatomia patologica ed istologia. — Non avendo alcun reperto personale, ci limiteremo a riassumere dalla letteratura i punti salienti del quadro anatomo-istologico, la cui trattazione particolareggiata si potrà trovare in non poche recenti pubblicazioni, e tra le altre assai bene nella monografia di Moreau.

L'anatomia macroscopica localizza al sistema osseo le lesioni della massima evidenza. L'autopsia non fa, su questo punto, che confermare ed ampliare quanto la radiologia aveva rivelato in vivo.

Stesse multiple perforazioni a tutto spessore, stesse ampie lacune coi caratteri già descritti. Notevole la persistenza, anche in fasi estremamente avanzate della malattia, di lesioni piccole ed incomplete, limitate ad un solo tavolato, quelle stesse cui si deve l'aspetto « roso dalle tarme », presenti anche quando non rivelate radiologicamente. Lo studio accurato di queste zone di osteoporosi iniziale sembra dimostrare che la lesione si inizia al di fuori dell'osso, partendo dalla dura madre o dal periostio, e progressivamente approfondendosi raggiunga la diploe ed attacchi il tavolato opposto.

Le grandi lacune sono colmate da osso membranoso, facilmente sezionabile con le forbici o col bisturi, spesso senza alcun residuo di tessuto xantomatoso (Thompson). In altri casi le lacune si trovano riempite di ammassi xantomatosi, che si presentano con l'aspetto di veri tumori, più o meno voluminosi (fino ad un uovo di tacchino e più), di consistenza molliccia, di colorito variabile dal giallo al bruno, abbastanza simili a cisti sebacee, facenti salienza sui circostanti tessuti, facilmente rimovibili dal sottostante osso.

Anche la base cranica partecipa al processo morboso, coi caratteri già visti radiologicamente. Da ricordare solo la possibilità che le lesioni acquisiscano in questa sede fisionomia propria per il cedimento dell'osso rammollito sotto il peso della massa encefalica. A tale meccanismo sono per lo più riferibili le alterazioni della sella, la cui capacità è tuttavia raramente diminuita, spesso, ma non sempre, presenti (reperti positivi si ebbero nei casi di Hochstetter e Veit, Rowland I°, Thompson, ecc.; negative furono le osservazioni di Kyrklund, Chiari, Hand, Milne, ecc.).
Infine masse giallastre di aspetto xantomatoso possono invadere la sella occupandone una parte più o meno notevole.

Al di fuori dell'osso non d'abitudine lesioni di grande evidenza. Formazioni patologiche possono trovarsi particolarmente a carico del sistema nervoso, ma sempre così poco accentuate, che facilmente sfuggono ad un osservatore non prevenuto. Le lesioni sono nettamente localizzate sotto l'aspetto di piccolissimi tumoretti estrinseci che mai invadono e pochissimo danneggiano la sostanza nervosa; liberati da queste sovrapposizioni, cervello e cervelletto si dimostrano senza eccezioni completamente integri, salvo la regione infundibulo-ipofisaria di cui sarà detto subito. Moreau fa giustamente osservare come sia singolare questa diversa attitudine delle masse xantomatose che, gravemente distruttive per l'osso, si arrestano dinnanzi ad un tessuto tanto meno resistente come quello nervoso. Come si è detto, fa eccezione fra il tessuto nervoso la regione infundibulo-ipofisaria: questa zona (considerata in senso lato) costituisce sicurissimamente una sede di elezione per le deposizioni xantomatose: accumuli di questo tipo si trovano nella grandissima maggioranza dei casi (non tutti per altro) sotto forma talora di infiltrazione del solito aspetto giallastro, talora di noduli estrinseci, di piccoli tumori xantomatosi comprimenti l'ipofisi, talora infine di manicotti e rivestimenti che strettamente inguainano e tappezzano le formazioni della base cranica.

Infine e per concludere col sistema nervoso, va segnalato il diverso e non raro comportamento della dura madre, a carico della quale possono talora mettersi in evidenza degli ammassi di cospicua entità fino a formare dei veri tumori (volume di un uovo di piccione nel caso di Schüller-Chiari) più spesso con l'aspetto di piastre, di formazioni lamellari, nodulari, polipose ecc.

Le lesioni a carico degli altri visceri sono assai minori e più incostanti. È segnalata talora l'ipertrofia del fegato e della milza, talora una fibrosi diffusa polmonare, eccezionalmente degli ammassi di tipo xantomatoso in sedi varie e che possono a seconda della localizzazione, indurre secondariamente alterazioni diverse (ilo epatico; bacinetti ed ilo renale, ecc.).

A conclusione di questa breve esposizione, ci sembra meriti di essere segnalato come i casi giunti alla necroscopia siano fino ad oggi pochissimi e quelli studiati completamente e con modernità di vedute, ancora meno, e come pertanto il quadro anatomico così sbozzato, sicuramente debba ritenersi come incompleto e manchevole.

Delle stesse manchevolezze risente forse in grado anche maggiore il quadro istologico, difficilmente ricostruibile sui pochi documenti della letteratura.

Fondamentalmente si possono distinguere, già ne fu accennato, due tipi di lesioni: xantomatose pure nelle quali il tessuto schiettamente xantoma-

loso sostituisce più o meno totalmente il tessuto ospite, e fibrose, dove solo ammassi connettivali di diversa età e tipo sono constatabili, spesso senza alcuna traccia di xantomatosi. I due tipi di lesioni fondamentali possono coesistere non solo nello stesso malato, ma anche nella stessa sede, e variamente intrecciando, dare aspetti istologici i più diversi.

Le lesioni xantomatose riconoscono il loro elemento tipico nelle cellule xantomatose il cui aspetto (Watrin) è quello di grandi elementi fusiformi o globulari di un diametro anche di 25-30 μ, di cui il nucleo è per lo più eccentrico o anche nettamente periferico ed il cui protoplasma presenta una disposizione reticolare o più esattamente alveolare; tali elementi sono liberi separati da maglie di tessuto connettivale o raggruppate in isole strette da fibre connettive dense, talora forse in un sincizio, in una massa protoplasmatica multinucleata.

Come tipo di lesioni xantomatose in atto riportiamo la seguente descrizione di Herzenberg che si riferisce a lesioni craniche, che naturalmente sono quelle della massima evidenza. « Le masse di apparenza neoplastica che riempiono le lacune craniche sono costituite principalmente da grandi cellule chiare, arrotondate o poligonali, spesso plurinucleate, tra le quali si trovano eritrociti in gran numero. Le reazioni dei grassi e lipoidi si comportano come nelle altre lesioni (positive). Certe cellule isolate, disposte nel senso della lunghezza, danno la reazione dei corpuscoli di emosiderina. A loro livello la trasformazione fibrosa del tessuto a grandi cellule, è notevole per la sua estensione ».

Da queste alterazioni che si direbbero puramente xantomatose, si passa per gradi attraverso le osservazioni di lesioni miste nei casi di Griffith, di Thompson, ecc. alle alterazioni puramente fibrose senza tracce di residuo aspetto xantomatoso. Tale è parzialmente l'osservazione IV di Schüller all'autopsia del quale malato (Chiari) si constatarono bensì qua e là nella teca cranica ammassi xantomatosi ricchi delle caratteristiche cellule schiumose; e ciò tanto più quanto più ci si allontana dalle zone di osteoporosi, ma queste « appaiono colmate da tessuto connettivo povero in cellule, che forma l'opercolo delle lacune perforanti. Questo tessuto è molto ricco in fibre ed i vasi vi sono notevolmente abbondanti ».

Ancora più caratteristico è il reperto del caso di Alberti (uno dei primi della letteratura ed il primo in Italia, ed anche uno dei più tipici e meglio studiati) in cui su un frammento di teca cranica prelevato per biopsia e comprendente « un focolaio di rammollimento insieme ad un tratto di osso sano », si osservò: « neoformazione ossea incompleta mediante tessuto giovane osteoide nella zona periostea, non raggiungente lo stato di maturità e cioè non trasformata in osso calcificato, che porta a considerare il processo non lontano dalle forme rachitiche-malaciche ed a differenziarlo dalla semplice osteite fibrosa metaplastica » (reperto del prof. Zenoni di Milano).

A questi due aspetti fondamentali che, come si è già visto, rappresentano stadi diversi della stessa lesione, costituendo forse la fibrosi una forma di guarigione, sia pur relativa, della xantomatosi, sono riferibili le alterazioni in qualunque distretto rilevabili. In prima linea naturalmente stanno i fatti ossei (non solo cranici) dovendosi notare che spesso, il microscopio dimostra colpite zone, all'esame radiologico ed anche alla diretta osserva-

zione microscopica apparentemente indenni. Egualmente possono partecipare al processo le articolazioni e meno frequentemente i muscoli.

Di grande costanza, quasi immancabili nei pochi casi bene studiati, le lesioni della zona infundibulo-ipofisaria, lesioni anch'esse talora xantomatose, talora fibrose pure, talora miste. Cospicue e frequenti le lesioni della dura madre, rare le alterazioni polmonari per lo più con l'aspetto di semplice fibrosi interstiziale cronica diffusa, con persistenza di tessuto lipoidosico nel caso di Rowland. Alterazioni analoghe sono talora segnalate a carico del fegato, della milza, dei reni, ecc. In ogni organo è possibile il sovrapporsi di fatti banali come di broncopolmoniti semplici nell'apparato respiratorio, di fatti di stasi nei territori epatico, splenico, renale, ecc.

Non possiamo dilungarci maggiormente nella descrizione anatomo-istologica, che potrà essere ritrovata assai completa ed organicamente esposta, tra le altre, nella monografia di Moreau.

In complesso l'esame istologico porta in aggiunta a quanto macroscopicamente osservato, i seguenti fatti che riportiamo testualmente dalle conclusioni dello stesso Moreau: « nelle lacune osteoporotiche e nelle ossa apparentemente sane, lesioni xantomatose o fibrosi consecutiva a queste; sulla dura madre si constatano in maniera quasi costante dei depositi o delle piastre xantomatose; intorno all'ipofisi, del picciolo pituitarico, dell'infundibulo e del tuber cinereum. e in grado minore nella compagine stessa di questi organi, si trovano delle guaine, dei manicotti, delle cupole, dei tumori o delle infiltrazioni xantomatose o il loro esito: la fibrosi; nei visceri (polmoni, fegato, milza), delle lesioni xantomatose molto meno costanti e più discrete ».

Come già fu detto non possiamo portare alcun contributo personale all'insieme di questo quadro. Di alcune illazioni che la conoscenza delle evenienze anatomo-istologiche del m. di Schüller, potevano suggerire circa qualche manifestazione morbosa sofferta dalla nostra malata III, già fu riferito.

Qualche parola meritano ancora due osservazioni di dettaglio che fu dato compiere nella più tipica delle nostre malate, la 1ª. All'inizio del suo ricovero in Clinica, praticando la toilette della fistola cranica, si ottenne per espressione dei tessuti circostanti, ed aiutandosi con uno specillo, si ottenne dicevamo, la fuoriuscita, insieme a un po' di liquido siero-ematico, di un blocchetto di aspetto quasi caseoso. Con un frammento di tale materiale furono allestiti alcuni strisci, l'esame microscopico dei quali dimostrò, in assenza di ogni forma cellulare, un ammasso granulare amorfo.

Rinunziando ad ulteriori esami istologici, si tentò la soluzione in cloroformio del residuo frammento, essiccato sui 105° e pesato alla bilancia analitica, soluzione che avvenne quasi totale con minimo residuo. Sul soluto cloroformico si istituirono le reazioni della colesterina che risultarono fortemente positive e si procedè per confronto colorimetrico con soluzione nota, a stabilire il contenuto in colesterina del liquido ottenuto (metodo di Authenriet).

Dal confronto del peso del frammento messo in lavoro col titolo della soluzione cloroformica ottenuta, si potè facilmente dedurre che circa 8 decimi della masserella erano costituiti da colesterina pura.

Un reperto di questo genere (crediamo per la prima volta segnalato), non è senza interesse. Esso dimostra con assoluta sicurezza che la fistola

della malata nostra si apriva su di un ammasso colesterinico, e conferma quindi la diagnosi posta: d'altra parte il risultato nostro dà un'idea dell'entità veramente notevole degli accumuli colesterinici che in tale forma possono verificarsi e pur tuttavia in assenza di ogni ipercolesterinemia, ma sopratutto costituisce diretta riprova che effettivamente è la colesterina il lipoide maggiormente interessato.

In questa stessa malata un altro reperto più propriamente istologico, deve essere ricordato.

Per ragioni che meglio saranno chiarite più oltre, ad un dato momento dell'osservazione di questa p., si decise di tentare l'ablazione di una paratiroide. Nel corso dell'intervento non furono notati adenomi paratiroidei o comunque alterazioni di sorta della zona, largamente esplorata; tre masserelle, ritenute paratiroidi, furono asportate, e si procedette infine alla legatura di due tiroidee inferiori.

Dei tre frammenti di tessuto asportato uno si dimostrò essere un lobuletto di grasso, uno un piccolo lobulo tiroideo aberrante, il terzo dimostrò all'esame istologico caratteristiche sue proprie che meritano descrizione.

Il pezzo è istologicamente costituito da un piccolo ammasso di grasso, che racchiude un tessuto flogistico, di aspetto granulomatoso, con proliferazione connettivale che lascia qua e là intravedere zone di tessuto grassoso e che presenta diversi stadi di sviluppo; mentre in qualche punto la proliferazione connettivale è costituita da abbondanti elementi di aspetto fibroblastico, in altri già si assiste alla sua evoluzione cicatriziale fibrosa. In seno a questo tessuto granulomatoso si notano due fatti di difficile interpretazione istologica: l'uno è dato dalla presenza di qualche cellula notevolmente voluminosa, con piccolo nucleo eccentrico ed ampio protoplasma che presenta dei vacuoli rotondeggianti e contiene del materiale finemente granuloso; tali cellule sono osservabili in 2-3 punti nel preparato, sono disposte le une vicine alle altre, circondate da elementi connettivali giovani (v. fig. 16).

L'altro fatto è rappresentato dalla presenza di alcune curiose formazioni grossolanamente rettangolari, costituite di materiale amorfo, con presenza di qualche vacuolo e di qualche materiale finemente granulare, di aspetto translucido, delimitate in parte da sottili fibrille, circondate da tessuto di reazione connettivale e tali da destare ad una prima osservazione il sospetto di corpi estranei. Tuttavia in qualche punto si può vedere la struttura fibrillare del tessuto connettivale continuarsi senza soluzioni di continuità colle formazioni in questione (v. fig. 15). Non si sono osservate in alcun punto delle cellule giganti.

L'interpretazione dell'aspetto morfologico si presenta estremamente ardua. Nell'insieme il tessuto osservato somiglia in modo veramente suggestivo (anche a giudizio di eminenti istologi) (*) ad un granuloma da corpo estraneo, fungendo da corpo estraneo appunto i grossi ammassi di aspetto jalino e grossolanamente rettangolari già ricordati, ma che tuttavia per le caratteristiche istologiche già descritte appaiono come sicuramente facenti parte del tessuto fondamentale, per ignoto processo in tale guisa alterato.

Ripetiamo che l'interpretazione dei fatti osservati appare estremamente

(*) Ringraziamo vivamente il prof. Sotti, anatomo-patologo di Roma, di aver voluto convalidare questi reperti del Suo autorevole parere.

ardua e che non ci sentiamo in nessuna guisa di porre affermazioni, limitandoci alla esposizione dei fatti obbiettivi. Tuttavia, dato il terreno in cui tale alterazione fu constatata, viene logico di porsi una domanda: non potrebbero le alterazioni presenti, costituire lo stadio ultimo di un fenomeno xantomatoso? L'ipotesi ci sembra legittima per la similitudine dell'aspetto rilevato con quello osservato in altre zone, in casi tipici, e sopratutto sospette in questo senso ci sembrano le grosse cellule rotondeggianti, ricche di masserelle e vacuoli, prima descritte, nelle quali pare non eccessivamente azzardato supporre i residui delle cellule schiumose caratteristiche.

Il piccolissimo frammento di cui disponevamo essendo stato integralmente incluso, non fu possibile convalidare il nostro sospetto con esami a fresco per la ricerca dei grassi e lipoidi.

Non ci è in conclusione possibile alcuna affermazione, ma il ravvicinamento tra due aspetti istologici non troppo dissimili ci sembra giunto, e legittima la segnalazione di una eventualità, resa più probabile dal fatto da un lato che lesioni xantomatose della tiroide sono possibili, (come risulta da una osservazione rimasta fino ad oggi unica), e dall'altro che non è possibile porre alcuna altra diagnosi istologica.

Ma se anche altra debba essere l'interpretazione dei preparati visti, tuttavia l'osservazione ci sembra mantenere un certo interesse: non c'è dubbio che la massa asportata si doveva trovare a ridosso o per lo meno nelle immediate vicinanze della paratiroide non repertata; non c'è dubbio d'altra parte che il tessuto osservato è l'esito di un cronico processo infiammatorio o, se vogliamo essere ancora più generici e prudenti, che il tessuto asportato era un tessuto nettamente patologico.

Ora la presenza di un fatto morboso di qualsivoglia natura a ridosso delle paratiroidi, in una malattia che così gravemente compromette il metabolismo calcio-fosforico-magnesiaco e che decorre con cospicue alterazioni ossee, deve di necessità fermare l'attenzione. Noi non possiamo dimenticare che la nostra malata presentava altissime ipercalcemia ed ipermagnesiemia con diminuzione del fosforo inorganico e cioè un comportamento identico a quello dell'iperfunzione paratiroidea.

Questi rapporti meritano di essere ponderati e tenuti ben presenti, tanto più che, per quanto il fatto possa parere incredibile, a nostra nozione in nessuno dei casi di m. di Schüller giunti all'autopsia, fu indagato il comportamento delle paratiroidi. Noi riteniamo che, per lo meno come possibilità teorica, non sia da escludere l'occasionale partecipazione delle paratiroidi al processo fondamentale; non sia da escludere che tale ipotetica lesione possa contribuire in parte più o meno cospicua a delineare il quadro morboso. Abbiamo già accennato e vi ritorneremo sul fatto che il diabete insipido costituisce una lesione facoltativa, per quanto frequente, del m. di Schüller in quanto i fenomeni xantomatosi si localizzano in tale regione. Non è da escludere la compartecipazione altrettanto facoltativa delle paratiroidi. Vogliamo ancora ricordare che le nostre malate I e III e specialmente la prima, presentarono, come meglio si vedrà più oltre, taluni disturbi generali dell'ossificazione, estremamente simili a quanto si osserva nell'iperparatiroidismo.

(Continua).

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Parma
Direttore: Prof. Luigi Preti.

Contributo allo studio clinico ed etiopatogenetico delle acrocianosi con particolare riguardo ai fattori endocrini e costituzionali.

Dott. Gaspare Battistini, assistente.

Fra i capitoli della patologia del sistema nervoso vegetativo si sono comprese, in questi ultimi tempi, alcune sindromi vasomotorie, le quali, se non presentano difficoltà diagnostiche, non appaiono tuttavia sufficientemente chiarite dal punto di vista etiopatogenetico. Tali affezioni che in passato furono denominate « angiotrofoneurosi » per la frequente coesistenza di disturbi vascolari e trofici, sono ancor oggi classificate in base ad un criterio puramente sintomatologico.

Ed è appunto in ragione di questo fatto che se ne distinguono numerose varietà a seconda del prevalere dei disturbi o sensitivi o trofici o vasomotori. Così fra le sindromi trofiche si sono comprese la lipomatosi simmetrica, la emiatrofia della faccia e la malattia di Dupuytren; fra le sindromi sensitive l'acroparestesia e l'acrodinia; fra le sindromi vasomotorie l'acroeritrosi, l'eritromelalgia e l'acrocianosi. Per quanto una simile classificazione rifletta il carattere fondamentale di ogni affezione, pur tuttavia l'esperienza clinica dimostra che i diversi ordini di fenomeni sono fra loro intimamente legati. Le alterazioni vasomotorie influenzano necessariamente il trofismo dei tessuti, così come i disturbi del trofismo influenzano la motilità vasale. Per questo noi ci troviamo spesso di fronte a delle forme intermedie, le quali possono presentare difficoltà diagnostiche. Tuttavia i recenti studi sulla fisio patologia dei capillari, delle arteriole, della pressione venosa hanno allargato notevolmente il campo delle nostre conoscenze, cosicchè siamo oggi in grado di poter stabilire, con maggior precisione, quale settore della circolazione periferica sia maggiormente compromesso nelle diverse contingenze patologiche sopra ricordate. Inoltre lo speciale comportamento dei soggetti sofferenti di turbe vasomotorie di fronte a sostanze chimicamente definite (acetilcolina, istamina) costituisce un prezioso mezzo supplementare diagnostico e, secondo alcuni, terapeutico. Nella presente nota ci occuperemo delle acrocianosi sia dal punto di vista clinico come dal punto di vista etiopatogenetico. Ricorderò brevemente, in base alle osservazioni raccolte nella letteratura, quali siano i concetti dominanti in proposito. In primo luogo è da rilevare che l'acrocianosi è stata raramente riscontrata nell'uomo. Praticamente è un'affezione della donna e sopratutto un'affezione della pubertà. Essa viene considerata come un perturbamento della circolazione periferica dovuta a disfunzioni en-

docrine, a turbe del simpatico e a lesioni del sistema nervoso centrale. Nel corso di sindromi ipofisarie quali la distrofia adiposo genitale tipo Froehlich, come pure negli stati di ipofunzione tiroidea e surrenale sono stati segnalati disturbi della circolazione periferica aventi i caratteri dell'acrocianosi. Per Maranon la forma pura dell'acrocianosi è legata essenzialmente all'insufficienza ovarica giovanile. L'acrocianosi si verifica, secondo questo autore, nel periodo premestruale, si attenua colla comparsa dei mestrui e scompare con l'instaurarsi della gravidanza. Nelle lesioni del simpatico periferico sono state segnalate ugualmente sindromi acrocianotiche. Ma l'importanza del sistema nervoso centrale e particolarmente dei centri vegetativi ipotalamici nel determinismo di questa affezione è del pari largamente dimostrata.

Frequentemente si riscontrano manifestazioni di acrocianosi negli emiplegici, nei soggetti che presentano postumi di encefalite letargica o che sono affetti dal morbo di Parkinson, ossia in tutte le evenienze in cui possono esistere lesioni della regione ipotalamica.

Tutti questi fatti ci dimostrano che l'acrocianosi non può essere considerata come un semplice disturbo locale di circolazione, ma come un perturbamento funzionale di un complesso sistema regolatore del tono capillare venoso. Si è parlato di un'alterazione « dell'equilibrio endocrino neuro vegetativo » quasi per segnalare, con questa espressione, i diversi momenti causali delle sindromi acrocianotiche.

Dal punto di vista clinico se ne sono differenziate tre varietà fondamentali:

1) L'acrocianosi anestesica od ipoestesica caratterizzata da disturbi sensitivi la cui intensità può talvolta far pensare alla siringomielia.

2) L'acrocianosi ipertrofica nella quale le estremità cianotiche presentano anche un ingrossamento, una pastosità non riferibili ad infiltrazione sierosa, ma ad ipertrofia del tessuto cellulare.

3) L'acrocianosi atrofica molto rara.

L'acrocianosi può inoltre associarsi ad altre affezioni vasomotorie quali il morbo di Raynaud, l'eritromelalgia, l'acroparestesia, ecc.

Dopo questa breve rassegna delle attuali conoscenze sulla patologia della circolazione periferica, per consiglio del mio Maestro, mi appresto ad illustrare due casi di acrocianosi familiare osservati nel nostro Istituto.

Si tratta precisamente di due sorelle, della stessa costituzione morfologica, le quali, all'inizio dei disturbi del climaterio sono state colpite da disturbi vasomotori aventi le caratteristiche dell'acrocianosi.

Questo fatto singolare ci è parso degno di considerazione perchè oltre confermare l'importanza di alcune ghiandole endocrine nella regolazione della circolazione periferica, dimostra che nei perturbamenti della medesima, il fattore costituzionale rappresenta un elemento preponderante.

Caso I. — B. F., di anni 43, contadina, maritata con prole, da Roccabianca (Parma).

Gentilizio: padre morto a 70 anni per ictus. La madre morì a 60 anni per ernia strozzata. Il coniuge, tre fratelli e quattro sorelle viventi e sani. Ha quattro figli che godono buona salute. Non aborti nè nati morti.

Precedenti fisiologici: allattamento materno, dentizione, deambulazione e fonazione in epoca fisiologica. Frequentò le scuole elementari fino a 10 anni e successivamente si dedicò ai lavori domestici e campestri. Mestruò a 14 anni e le mestruazioni si susseguirono sempre regolarmente per ritmo e quantità. A 19 anni contrasse matrimonio con un uomo sano, da cui ebbe quattro gravidanze condotte regolarmente a termine.

Nessuna malattia degna di nota nel suo passato.

Abitudini dell'inferma: la p. attende ai lavori di casa ed ai lavori dei campi. Alimentazione a base prevalentemente di farinacei e di erbaggi. Moderata bevitrice di vino; non fumatrice.

Anamnesi prossima: L'attuale affezione risale al marzo del 1932. Dopo un ritardo mestruale di due mesi la p. cominciò ad accusare un senso di formicolio e di calore alle dita dei piedi. Poi fu molestata da trafitture. Le estremità avevano assunto una colorazione bluastra. Tali disturbi si attenuarono nella stagione estiva. Nell'inverno successivo i sintomi sopra ricordati si manifestarono nuovamente, ma colla differenza che alla cianosi si era aggiunta una insensibilità spiccata tattile e termica ed una sudorazione abbondante. Le mestruazioni si erano fatte ancor più irregolari comparendo, in quantità insignificante, ogni quattro o cinque mesi. Si presenta a noi oggi 12 maggio 1933, accusando gli stessi disturbi. Riferisce che l'immersione degli arti in acqua fredda provoca un'accentuazione della cianosi.

Stato obbiettivo generale: coscienza integra; per i disturbi a carico delle estremità inferiori è costretta a restare quasi sempre seduta; la deambulazione è alquanto inceppata; impalcatura scheletrica regolare; articolazioni mobili, indolenti; masse muscolari ipotoniche, pannicolo adiposo abbondante agli inguini, all'addome, ai fianchi; cute di colorito pallido succulente, umida. Non si palpano linfoghiandole ingrossate.

Temperatura 36°,2. Polso 64 ritmico, uguale, poco valido. Respiro 16.

Stato obbiettivo speciale: capo mobile indolente; globi oculari mobili in ogni senso; pupille isocoriche e reagenti alla luce ed alla accomodazione; naso pervio; bocca simmetrica; gengive pallide; denti in parte guasti ed alcuni mancanti; lingua umida bene esporta; tonsille ridotte di volume; collo tozzo; tiroide normale per volume e consistenza.

Apparato respiratorio: diametro trasverso maggiore dell'antero posteriore; fossette sopra- e sottoclaveari e del giugulo poco evidenti; angolo del Louis appena accennato; angolo epigastrico ottuso; posteriormente la colonna presenta le curve come di norma, le scapole sono aderenti, gli spazi intercostali non sono visibili per uno strato abbondante di adipe. Respiro simmetrico. F. v. t. apprezzabile ma debole; il suono polmonare è chiaro ovunque; gli apici e le basi a livello normale; il respiro è conservato ovunque.

Cuore: itto della punta non visibile nè palpabile. Si delimita colla percussione al V spazio intercostale a 2 cm. all'interno dell'emiclaveare; il margine sinistro coincide con l'itto; il margine superiore alla III costa sull'emiclaveare; il margine destro non deborda dalla marginale destra dello sterno. All'ascoltazione toni ritmici piuttosto cupi.

Addome: globoso; cicatrice introflessa, trattabile, indolente alla palpazione; suono timpanico alla percussione.

Fegato e milza nei limiti. Nulla all'apparato urogenitale.

Arti: nulla di notevole agli arti superiori. La cute delle dita dei piedi e della regione dorsale dei piedi si presenta di un colorito intensamente bluastro, più evidente alle dita ed ai polpastrelli, più lieve sulla regione dorsale del metatarso, la cute è fredda e ricoperta da goccie di sudore. Sulla regione cianotica spiccata diminuzione della sensibilità tattile dolorifica e termica.

Sistema nervoso: coscienza integra, motilità conservata; riflessi tendinei piuttosto torbidi; riflessi cutanei presenti; non riflessi patologici; dermografismo evidente. Riflesso oculo-cardiaco: rallentamento, 16 pulsazioni al minuto primo.

Esami complementari: pressione: mx. 115, mn. 88; pressione venosa 88.

Esame delle urine: nulla di patologico.

Non furono eseguiti ulteriori esami perchè la malata non potè rimanere in clinica.

Caso II. — B. A., di anni 42, contadina, maritata con prole, da Roccabianca (Parma). Padre morto a 70 anni per ictus. Madre morta a 60 anni per ernia strozzata. Ha quattro fratelli viventi e sani; di quattro sorelle viventi una soffrì di acrocianosi. Ha due figli, di cui uno affetto da lussazione congenita dell'anca destra, un altro figlio morì di polmonite a 4 anni. Ebbe due aborti ai primi mesi di gravidanza.

Precedenti fisiologici: allattamento materno; normali i primi atti fisiologici. A 13 anni mestruò e le mestruazioni furono inizialmente irregolari per ritmo (anticipate) e piuttosto scarse. A 18 anni si sposò con un uomo sano.

Ebbe 5 gravidanze di cui due interrotte da aborto spontaneo.

Precedenti patologici remoti: a 5 anni soffrì di eczema al cuoio capelluto. A 28 anni febbre influenzale senza complicazioni. A 39 anni ascesso tonsillare D. Fu ricoverata in

clinica otojatrica dove le venne praticata una incisione. Guarì senza complicazioni. A 40 anni enterocolite acuta sanguinolenta per cui fu ricoverata all'ospedale. Guarì in sei giorni.

Abitudini dell'inferma: lavora come massaia e come contadina. Nutrizione a base di farinacei e di verdure. Moderata bevitrice di vino, non fumatrice.

Anamnesi recente: nell'inverno del 1933 la paziente cominciò a notare che le dita delle mani assumevano una colorazione bluastra scura. Contemporaneamente si andarono gradualmente ingrossando procurandole un senso di formicolio. Tali disturbi si accentuavano ogni qualvolta la p. esponeva le mani al freddo per diminuire col permanere in ambiente riscaldato. A tale epoca cominciò a notare un ritardo nella comparsa dei mestrui. Tale sintomatologia a carico delle mani si attenuò nella stagione calda. Ai primi di settembre del 1934 cominciò nuovamente ad accusare sensazione intensa di freddo alle mani, le quali erano per altro sempre madide di sudore.

La colorazione cianotica si era fatta più marcata e si era estesa anche al dorso delle mani. Le dita si mostravano uniformemente ingrossate. La sensibilità era quasi abolita, i movimenti limitati. Le mestruazioni comparivano ogni tre mesi circa ed erano protratte. Il medico curante le prescrisse una cura a base di preparati tiroidei, dai quali non trasse alcun vantaggio. Ai primi di dicembre del 1934 si presentò all'ambulatorio della nostra Clinica, dove le fu consigliato il ricovero nel nostro Istituto. Entrò difatti il 5-XII-1934.

Stato obbiettivo generale: coscienza integra; espressione del volto indifferente; impalcatura scheletrica regolare; articolazioni mobili indolenti ad eccezione di quelle dita, masse muscolari sviluppate ma ipotoniche, pannicolo adiposo abbondante specialmente all'addome ed ai fianchi; cute bruno pallida pastosa succulenta. Non si palpano linfoghiandole ingrossate, non edemi.

Temperatura 36°,5. Polso 68 ritmico, uguale poco valido. Respiro 16.

Stato obbiettivo speciale: capo mobile indolente, globi oculari normalmente sporgenti e mobili in ogni senso; pupille isocoriche e reagenti alla luce ed alla accomodazione; naso pervio; bocca simmetrica; denti in parte mancanti ed alcuni cariati, lingua umida rosea bene esporta. Nulla di notevole alle tonsille ed al faringe; collo tozzo; tiroide non aumentata di volume.

Torace: diametro trasverso maggiore dell'antero-posteriore; fossette sopra e sottoclavicolari come pure quella del giugolo evidenti; angolo del Louis accennato, angolo epigastrico ottuso; la colonna presenta posteriormente le curve di norma; le scapole sono aderenti; gli spazi intercostali non sono visibili; il respiro è simmetrico. Alla palpazione: non punti dolorosi; f. v. t. conservato. Alla percussione il suono è chiaro polmonare ovunque, gli apici e le basi a livello normale, all'ascoltazione respiro ovunque, conservato.

Cuore: l'itto della punta non si vede nè si palpa. Si delimita colla percussione al V spazio intercostale all'interno dell'emiclaveare; il margine sinistro coincide con l'itto; il margine superiore alla III costa sulla parasternale, il margine destro alla marginale destra dello sterno. All'ascoltazione toni ritmici puri.

Addome: globoso tendente al batraciano; cicatrice introflessa; strie gravidiche ai quadranti inferiori; trattabile indolente; suono timpanico alla percussione. Fegato e milza nei limiti. Nulla all'apparato urogenitale.

Arti: le dita delle mani, la regione dorsale del metacarpo si presentano tumefatte, edematose, succulenti; la cute è intensamente cianotica e ricoperta di sudore. Alla palpazione appare fredda. La sensibilità tattile termica dolorifica notevolmente diminuita.

Sistema nervoso: coscienza integra; riflessi cutanei e tendinei presenti; non riflessi patologici; sensibilità tattile, termica, dolorifica conservate ad eccezione delle zone colpite da cianosi. Evidente dermografismo.

Esami collaterali: pressione arteriosa Mx 120, Mn 90; pressione venosa 90.

Sangue ottenuto dalla puntura delle estremità cianotiche: emazie 5.000.000; emometria 100; valore glob. 1; globuli bianchi 7500; neutrofili 70 %; eosinofili 1 %; basofoli 1 %; linfociti 17 %; grandi mononucleari 5 %; forme di passaggio 1 %. Piastrine 240.000. Diam. glob. rossi 7,5. Sangue ottenuto da una vena della piega del gomito: emazie 3.900.000; emometria 72; val. glob. 0,90; glob. bianchi 5300; neutrofili 74 %; eosinofili 1 %; linfociti 20 %; grandi mononucleati 5 %. Piastrine 200.000 per mmc. diametro dei globuli rossi 7,4. Tempo di coagulazione: inizio a 9 minuti, coagulazione completa a 30 minuti primi. Retrazione del coagulo avvenuta a distanza di due ore e mezza dal prelievo del sangue.

Tempo di emorragia normale.
Reazione di Wassermann sul siero di sangue negativa.
Metabolismo basale — 37 %.
L'immersione delle mani in acqua calda per 10' ha provocato una lieve diminuzione della cianosi, mentre l'immersione in acqua fredda l'ha accentuata.
Prova dell'adrenalina: prima dell'iniziezione pressione Mx 120, Mn 90. Polso 66; dopo l'iniezione di 1 mg. sottocute: pressione Mx 128, Mn 90. Polso 68.
L'iniezione sottocutanea di *acetilcolina* e di *istamina* non provocò alcuna modificazione della pressione nè del polso.
La compressione dei bulbi oculari determinò una diminuzione di 17 battiti.
Capillaroscopia: capillari aumentati di numero, tortuosi. La dilatazione è più spiccata sui tratti venosi. Plesso venoso subpapillare flessuoso; corrente sanguigna rallentata.

Considerazioni.

Le caratteristiche cliniche della sindrome vasomotoria delle nostre malate erano così ben definite per cui non avemmo difficoltà a stabilire la diagnosi generica di acrocianosi. Tre sintomi fondamentali e patognomonici di questa affezione erano presenti: la cianosi, il raffreddamento e le turbe trofico-secretorie delle regioni colpite. Ma ad una osservazione più accurata noi possiamo rilevare alcune differenze inerenti sopratutto alla sede ed alla varietà della forma morbosa. È necessario quindi prendere in considerazione separatamente le due malate. Nel caso 1° sono colpite le estremità inferiori. E questa è in realtà una evenienza piuttosto rara. I sintomi accusati inizialmente dalla paziente e consistenti in trafitture, formicolio, talvolta senso di calore potevano far pensare ad una forma di acroparestesia. Ma questi disturbi oltre che essere di scarsa entità comparivano saltuariamente ed in particolar modo quando le estremità colpite venivano esposte alla temperatura fredda. Per questi fatti fummo indotti ad escludere anche l'eritromelalgia o morbo di Weir-Mitchell, in cui si verificano vere e proprie crisi dolorose accompagnate da iperestesia termica. Inoltre un altro carattere veniva a confermare la nostra supposizione diagnostica. I disturbi iniziatisi e persistiti durante la stagione invernale si attenuarono considerevolmente nella estate per poi ricomparire coi primi rigori della stagione successiva. Allorchè la paziente si presentò al nostro ambulatorio, i fenomeni soggettivi (trafitture, formicolio) erano scomparsi, mentre persisteva una sensazione notevole di freddo. Obbiettivamente non si riscontravano segni di alterazioni trofiche dei tessuti. La cianosi invece era spiccatissima ed interessava particolarmente le estremità delle dita. La colorazione bluastra non si arrestava bruscamente, ma diminuiva gradatamente di intensità fino alla regione mediana del tarso, dove i tegumenti avevano un aspetto pressochè normale. L'iperidrosi era così spiccata che la superficie cutanea era uniformemente coperta da goccie di sudore. Completavano il quadro clinico della affezione una spiccata diminuzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica.

Si trattava perciò di una acrocianosi ipoestesica. Esclusa ogni alterazione organica a carico del sistema nervoso periferico e centrale, a carico del cuore e di altri organi, l'unico elemento che poteva essere invocato per la spiegazione della sindrome vasale, era rappresentato dalla disfunzione ovarica. Nella nostra malata l'insorgenza delle alterazioni della circolazione periferica coincide con l'inizio dei disturbi della menopausa. Per altro la sindrome acrocianotica si è gradualmente accentuata con lo stabilirsi di una vera insufficienza ovarica. Vi era dunque un evidente rapporto cronologico fra i due

ordini di fenomeni. Per una più esatta valutazione delle lesioni clinicamente rilevate era nostro intendimento di effettuare ulteriori ricerche mediante la capillaroscopia, le prove farmacodinamiche ad azione vasale, le quali possono realmente fornire dati più precisi sull'attività funzionale dei vasi periferici in queste affezioni. Ma la paziente per ragioni familiari non potè restare nel nostro Istituto. Cosicchè stabilita la diagnosi di acrocianosi ipoestesica sulla base di una insufficienza ovarica, le fu prescritta una cura di preparati ovarici. Sui benefici risultati ottenuti avremo modo di intrattenerci più avanti.

Prendiamo ora in considerazione il secondo caso. Questa paziente, sorella della precedente, si presentò al nostro ambulatorio dopo essere stata lungamente curata a domicilio con preparati tiroidei. Le fu consigliato il ricovero in Clinica, ove entrò il giorno 5 dicembre 1934. Come risulta dai dati anamnestici anche in questo caso le manifestazioni vasomotorie insorsero all'epoca delle prime irregolarità mestruali. Tali manifestazioni, localizzate alle estremità superiori, erano caratterizzate da un torpore delle dita, da una diminuzione della sensibilità tattile e dolorifica, da una colorazione bluastra ben evidente ai polpastrelli delle dita. Allorchè la paziente immergeva le mani nell'acqua fredda, i disturbi sopramenzionati si rendevano più manifesti. Caratteristico il fatto che durante la stagione calda le estremità superiori erano ritornate pressochè normali tantochè la paziente credette di essere guarita. Oltre la cianosi le dita mostravano un evidente ingrossamento, che si estendeva fino alle estremità prossimali. Il tessuto sottocutaneo mostrava caratteri di succulenza e di pastosità. Le estremità erano fredde e bagnate di sudore. Alla estremità distale del dito medio e anulare della mano destra si era venuto formando un processo suppurativo. Il complesso dei sintomi soggettivi ed obbiettivi deponeva per una forma ipertrofica di acrocianosi. In questa malata l'esame clinico fu completato dalle indagini supplementari inerenti allo studio delle reazioni vasomotrici e neurovegetative di fronte a stimoli fisici e chimici di natura diversa. Esaminiamo i risultati ottenuti. I riflessi termici, come abbiamo più sopra indicato, hanno avuto un comportamento singolare: l'immersione delle mani in acqua calda ha provocato una modestissima diminuzione della cianosi, mentre invece la cianosi si rese più manifesta con la immersione delle mani in acqua fredda. L'iniezione sottocutanea di 1 mmgr. di adrenalina ha avuto una influenza insignificante sulla pressione arteriosa ed ugualmente modesta sulla frequenza del polso. Il riflesso oculocardiaco ha provocato un esagerato rallentamento del polso (17 battiti al minuto primo). Questi dati depongono, in realtà, per una insufficienza del tono simpatico e per una esagerazione del tono vagale.

Gli studi recenti su due altre sostanze chimiche, l'acetilcolina e l'istamina, hanno precisato su quale branca della circolazione periferica esse esplicano la loro azione vasodilatatrice. L'acetilcolina dilata esclusivamente le arteriole, mentre l'istamina i capillari e le venule. Ora gli AA. che si sono occupati dell'argomento (Villaret, Justin, Besançon, ecc.) hanno proposto di utilizzare tali sostanze per riconoscere e differenziare le forme arteriose dalle forme venose delle acroasfissie. Nel morbo di Reynaud ad esempio, in cui si ha costrizione arteriosa, la acetilcolina è in grado di far scomparire la cianosi, al contrario della istamina che può accentuarla. Orbene nella nostra malata l'iniezione di acetilcolina non ha determinato nessuna azione nè sul polso nè

sulla pressione arteriosa e venosa. Ugualmente inefficace fu l'istamina, la quale non provocò neppure quel rossore dei tegumenti che suol verificarsi negli individui normali. Per questo speciale comportamento siamo indotti ad ammettere che la acetilcolina fu inattiva perchè nel nostro caso non vi erano in causa spasmi arteriolari, e che d'altra parte gli effetti dell'istamina non si manifestarono perchè la dilatazione dei capillari e delle venule era già realizzata al massimo grado. In sostanza le prove farmacodinamiche vengono a convalidare la diagnosi di acrocianosi e a dimostrare uno stato di ipotonia dei piccoli vasi. L'esame capillaroscopico della regione colpita dai disturbi vasali mostrò un aumento di volume e di numero dei capillari, i quali si presentavano per altro dilatati e tortuosi. La dilatazione era sopratutto manifesta nel tratto venoso delle anse. Il plesso venoso subpapillare si presentava notevolmente flessuoso. La corrente sanguigna era rallentata. Ora l'anormale circolazione nella sezione vasale periferica doveva necessariamente avere una influenza sulla circolazione o meglio sulla tensione dei vasi venosi di maggior calibro. Questa influenza si manifestò chiaramente nel nostro caso con una elevazione della pressione venosa. Ora secondo Villaret e Besançon l'ipertensione venosa è uno dei sintomi, che accanto alla cianosi, al raffreddametno ed alla sudorazione, completa il quadro clinico dell'acrocianosi.

Dopo queste considerazioni sui risultati delle indagini eseguite, intendo richiamare l'attenzione sulla costituzione delle nostre due malate. Esse hanno le caratteristiche morfologiche dei macrosplancnici: statura piuttosto bassa, collo tozzo, eccedenza del valore tronco sul valore arti, notevole abbondanza di adipe all'addome ed ai fianchi. All'aspetto florido faceva contrasto il colore pallido dei tegumenti, i quali presentavano anche un certo grado di succulenza. Nella nostra malata n. II un esame del sangue, ottenuto dalla puntura di un polpastrello in preda a fenomeni di acrocianosi, mostrò, contrariamente alla nostra attesa, un elevato contenuto di emazie per mmc. ed un corrispondente tasso elevato di emoglobina ridotta. Ma tale aumento era relativo. A tale proposito alcuni AA. avevano già segnalato che l'eccessiva perdita di acqua attraverso i capillari dilatati porta a modificazione nella composizione del sangue locale consistenti in una concentrazione degli elementi figurati e della emoglobina ridotta. Difatti un successivo conteggio delle emazie sul sangue prelevato da una vena della piega del gomito dimostrò una lieve diminuzione delle medesime. Inoltre queste pazienti andavano soggette a facile stancabilità nel compiere sforzi modesti o lavori di poco conto. La pressione arteriosa, non ostante l'età e la costituzione, dette valori piuttosto bassi. Il metabolismo basale della malata n. II era diminuito — 37 %. Questi dati ci sembrano non privi di significato.

Un autore italiano, Andrea Ferrannini, in uno studio completo sull'angioipotonia costituzionale, affermava già dal 1903, che l'acrocianosi ne rappresenta uno dei sintomi fondamentali. Gli AA. che si sono occupati dell'argomento ammettono, oggi, che l'acrocianosi sia dovuta ad una atonia od ipotonia primitiva dei capillari terminali e dei plessi capillaro-venosi. Nei nostri casi si può dunque giustamente ritenere che, sulla base di un terreno costituzionale adatto, il sopraggiungere dei disturbi della secrezione ovarica abbia favorito l'insorgenza delle alterazioni vasomotorie. L'insufficienza ormonica rappresenterebbe dunque l'elemento scatenante della sindrome.

Secondo i recenti studi sulla fisiopatologia dei capillari, il sistema rego-

latore della contrattilità dei medesimi sarebbe costituito da tre elementi: un elemento ormonale, un elemento tissurale locale, un elemento nervoso. Il primo sarebbe di natura tonigena; il secondo avrebbe un'azione vasodilatatrice e si produrrebbe durante il ricambio cellulare. Si tratterebbe di sostanze acetilcolino od istamino-simili definite sostanze H. Le fibre nervose avrebbero la proprietà di liberare queste sostanze di produzione tissurale. Dall'equilibrio di questi elementi ad azione diversa dipenderebbe il giuoco contrattile dei vasi periferici.

Si spiegherebbero così le diverse forme di acrocianosi che si verificano nelle disfunzioni delle ghiandole endocrine, nelle lesioni del sistema centrale e periferico.

Così concepita l'etiopatogenesi dei disturbi vasali delle nostre malate, l'indirizzo terapeutico fu diretto esclusivamente alla introduzione dell'ormone, la cui deficienza aveva già dato i segni evidenti nell'anormale comportamento del ciclo mestruale. Come abbiamo altrove menzionato la malata n. I non potè restare nel nostro Istituto. Tuttavia essa si attenne regolarmente alle nostre prescrizioni terapeutiche consistenti in iniezioni intramuscolari di Cristallovar in dose di 100 unità giornaliere. Poichè accusava profonda astenia le fu anche prescritta una soluzione di stricnina da prendersi a goccie. A distanza di un mese la paziente si ripresentò al nostro ambulatorio. Essa riferiva di aver notato in breve tempo una diminuzione del colorito bluastro delle estremità ed una attenuazione della sudorazione. Le iniezioni effettuate furono in numero di venti.

Allorchè si presentò a noi i sintomi soggettivi ed obbiettivi erano completamente scomparsi. Ci consta che nell'inverno successivo ricomparvero, se pure notevolmente attenuati, i disturbi vasomotori. Ma una nuova cura ormonica dominò in breve il quadro morboso.

Per la seconda malata, che rimase degente nella nostra Clinica per 47 giorni, avemmo modo di constatare e di seguire personalmente l'evoluzione della sindrome vasomotoria sotto l'influenza della terapia ormonica. In questo caso le iniezioni di preparati ovarici (cristallovar) furono effettuate per via endovenosa in dose di 100 unità per dieci giorni consecutivi. Già in questo breve tempo osservammo una notevole modificazione delle condizioni locali: diminuzione della cianosi, del raffreddamento, della sudorazione.

Successivamente le iniezioni del preparato ovarico furono eseguite a giorni alterni e per via intramuscolare. Il miglioramento fu graduale, progressivo e a distanza di 40 giorni dall'ingresso in Clinica le estremità colpite avevano assunto un aspetto normale essendo scomparso quell'ingrossamento delle dita che ne limitava i movimenti articolari. L'immersione delle mani in acqua fredda non provocava la minima colorazione cianotica della cute. La sensibilità tattile termica e dolorifica era del pari normale.

All'esame capillaroscopico i plessi venosi subpapillari ed i capillari non si mostravano più tortuosi nè dilatati. La paziente fu recentemente esaminata. Le estremità presentavano un aspetto normale.

Il criterio terapeutico confermò dunque la natura ormonica delle alterazioni vasali periferiche delle nostre malate.

RIASSUNTO.

L'A. illustra due casi di acrocianosi familiare osservati in due sorelle all'inizio dei disturbi del climaterio. Dopo averne descritte le caratteristiche

cliniche (acrocianosi ipoestesica l'una ed ipertrofica l'altra) ritiene che sulla base del particolare terreno costituzionale dei soggetti in questione, l'insufficienza ovarica abbia provocato l'insorgenza della sindrome vasomotoria. I risultati favorevoli della terapia ormonica specifica confermarono tale concetto etiopatogenetico.

BIBLIOGRAFIA.

CASTELLOTTI. Biochimica e terapia sperimentale, fasc. IX, p. 285, 1929.
DALATER HUGEL. Presse Médicale, n. 6, p. 285, 1928.
FERRANNINI A. Medicina Italiana, n. 20-21-22-24, 1903.
LAYANI. Revue de Médecine, n. 5, p. 376, 1931.
LUISADA. *Ipotensione e iposfigmia, deficienza di circolo.* L. Pozzi, Editore.
CECONI. Medicina Interna, Edizione Minerva Medica, 1932.
LEREBOULLET e GIRONS. *Nutrition.* Tome II, n. 3, p. 289, 1932.
VILLARET BESANÇON. Presse Médicale, n. 3, p. 289, 1928.
VILLARET BESANÇON e CACHERA. Relazione Congresso Med. francese, Presse Médicale, n. 84, p. 1569, 1932.
ID. ID. *Nutrition.* Tome n. 3, p. 281, 1932

III.

OSPEDALE DEL LITTORIO IN ROMA - PADIGLIONE G. BACCELLI
Primario: Prof. L. FICACCI.

Influenza dello zolfo sulla glicemia dei diabetici e sulla azione dell'insulina nei diabetici stessi

per il dott. R. LIBERTI, aiuto-medico.

Il presente lavoro trae ispirazione dagli studi numerosi, che si sono seguiti in questi ultimi anni allo scopo di fornire alla clinica un mezzo chimico, vecchio, ma rinnovato dagli studi e reso più prezioso per i servigi terapeutici numerosi, che ad esso vengono attribuiti.

Ho detto « mezzo chimico vecchio » in quanto l'uso dello zolfo in terapia era già noto ai grandi maestri dell'antichità e di esso si trova menzione in Omero, Ippocrate, Plinio, Galeno, che consigliava ai tisici le inalazioni sulfuree dell'Etna, e dopo di loro in Paracelso.

In tale epoca, che rappresenta nella storia dello zolfo quella dell'empirismo se è vero che tale mezzo fu adoperato così diffusamente in quasi ogni ricettazione da farne una panacea pressochè universale, è pur vero però che si riscontrano buona parte dei capisaldi della odierna solfoterapia.

Ma ad una diffusione talmente universale non poteva mancare una reazione allorchè si passò dall'empirismo allo studio reale degli effetti dello zolfo nell'organismo umano.

Questo periodo medievale, che per lo zolfo si può definire dello studio, dimostra una reazione forse eccessiva al favore troppo facile ed esteso del periodo precedente. I lavori successivi di Bence Jones (1849), Bucheim e Krause (1853), Regensburger (1877), giungono a negare ad esso ogni azione, essendo insolubile nei liquidi organici ed offrono materia all'aspra requisitoria di Ar-

naldo Cantani. Questi infatti nel 1885 afferma che la potenza dello zolfo come rimedio interno deve considerarsi crollata completamente, dichiara che esso deve confinarsi esclusivamente all'uso esterno in quanto che per via interna non solo riesce inutile ma spesso dannoso.

E dopo tali asserzioni lo zolfo rimase cristallizzato fra i purganti e nell'armamentario dei dermatologi nonostante che veri precursori della sua rinascita già nel periodo della sua massima decadenza non si peritassero di affermarne alcune benefiche proprietà.

Così Stokvis, prendendo le mosse dai lavori di Jourdan (1828) e di Boecker (1849), si mostra favorevole ad accordare maggiore fiducia a questo elemento e dà ospitalità alle proposte di Schulz. Questi infatti nel 1907 conclude un interessante studio sull'azione dello zolfo in dosi piccole ma prolungate affermandone tutta l'efficacia come attivatore del ricambio, come svelenizzante e come coadiuvante o predisponente all'azione di altri farmaci, in prima linea il ferro. Concetti questi che nel già lontano periodo 1869-73 il dimenticato farmacologo italiano Raniero Bellini aveva affermato concludendo che se era vero che allo zolfo era stata attribuita fama maggiore della meritata era però ingiusto denigrarlo e proscriverlo totalmente dalla terapeutica interna.

Comincia così a questo punto quel terzo periodo nella vita terapeutica dello zolfo, che Coronedi chiama, dopo quello dell'empirismo e dello studio, dell'equilibrio, ma che a me pare debba chiamarsi della resurrezione.

Una fitta schiera infatti di ricercatori nostrani e stranieri ha documentato un complesso di attività utilizzatrici dello zolfo, per cui tale elemento se non giunge alla universalità del tempo antico torna però all'onore di svariate e numerosissime indicazioni, che trovano la loro ragion d'essere nel concetto di carenza dello zolfo sostenuto da Maranelli. Questi infatti sulla guida di ricercatori esteri e nostrani afferma che « negli organismi malati vi è abnorme emissione di zolfo neutro e tale emissione è in relazione diretta con la gravità del morbo ». Di qui un'abbondanza tutta particolare di indicazioni terapeutiche, ognor più crescente, che trae origine da quelle svariate azioni dello zolfo che ora vengo ad elencare riassumendole dalla monografia di Gordonoff, Meyer-Bisch, Unna:

1) azione ipotensiva e bradicardica da probabile eccitazione vagale (Coronedi, Pecoraro, Gordonoff, Ruszniak);

2) azione antidiabetica in quanto aumenta il contenuto di glicogeno epatico (Burgi e Gordonoff, Jeanneret e Gordonoff) e diminuisce la glicemia (Burgi e Gordonoff, Campanacci e Balducci, Fichera e Grasso, Gordonoff e Utzuchi, Wuthrich e Gordonoff, Földes, Gasperini, Bucciardi, Catelani);

3) azione di rallentamento sul ricambio (Gordonoff);

4) azione generale di effetto eupeptico, tonificante, ricostituente (Bellini, Montagnani, Albertoni, Gordonoff e Coronedi);

5) azione antidotica negli avvelenamenti da metalli pesanti e da acido cianidrico (Bellini);

6) azione utile nelle affezioni carcinomatose (Piccinini);

7) azione benefica nelle affezioni articolari per meccanismo aspecifico (sulfopiretoterapia) e probabilmente anche specifico per un chemiotropismo verso i tessuti articolari e tendinei (Messini);

8) azione benefica su affezioni cutanee e sessuali (Majocchi);

9) azione benefica per probabile meccanismo aspecifico (solfopiretoperapia) nelle malattie nervose, (Tabe, demenza paralitica, demenza precoce), nell'asma bronchiale e stati allergici, nella leucemia (Izar), in malattie infettive criptogenetiche, in eczemi cronici.

Come si può giudicare, un complesso di azioni e quindi di indicazioni, che, se non giunge certo si avvicina molto a quella svariata e proteiforme attività riconosciutagli dal mondo antico, e che, come allora, così oggi già suscita voci discordi, prima fra tutte quella dell'accademico d'Italia S. E. Bottazzi. Questi basandosi sulle esperienze di A. L. Daniels e J. K. Rich, di G. T. Lewis, di R. W. Jackson e R. J. Block afferma che solo gli organismi vegetali possono eseguire la sintesi degli aminoacidi dallo zolfo libero e dai solfati inorganici. A ciò sono incapaci gli organismi animali, che debbono fornirsi degli aminoacidi a loro necessari direttamente dal mondo animale e vegetale che li circonda. Al massimo quindi la funzione dello zolfo « farmaceutico » può essere utile come materiale di risparmio nella fabbricazione di quell'acido solforico di cui l'organismo ha bisogno e che forma altrimenti a spese dei composti organici solforati che lo costituiscono.

La saldezza di questa affermazione mette in dubbio le supposte azioni dello zolfo sul ricambio, sullo stato generale, sulle affezioni cancerose, articolari, e sulle altre malattie interne succitate, non tocca però la influenza antidiabetica.

In quanto a questa era infatti avvenuto ad un vecchio medico italiano, Borelli, di notare un evidente miglioramento nelle condizioni generali di diabetici le cui manifestazioni cutanee aveva sottoposto a bagni di vapore solforoso alle terme di Vinadio in Piemonte. Sulla base di tale osservazione Campanacci e Balducci avevano affermato sperimentalmente che lo zolfo in piccolissime dosi abbassa la glicemia sia dell'uomo normale che diabetico, e riduce o inibisce lo svolgersi di iperglicemie sperimentali. Considerazioni confermate poi negli animali (coniglio e talpa) da Burgi e Gordonoff, Jeanneret e Gordonoff, che riscontrarono una diminuzione della glicemia e un aumento del glicogeno epatico e negli uomini da Földes in Germania e da Gasperini, Bucciardi, Catelani, Fichera e Grasso in Italia sia con l'uso di acque minerali sulfuree che di zolfo colloidale e di zolfo soluto in alcool. A spiegare questa influenza favorevole Campanacci, Jizuka, Kitamura e Ismanishi, Varela K., Apolo E. e Vilar A. contraddetti però da Paolini e Cocuzza, avevano notato nel sangue dei diabetici le minori cifre di glutatione, che si elevavano poi alquanto sotto l'influenza dell'insulina e dello zolfo.

Ed ancora Campanacci ha notato nel confronto con gli altri organi una enorme diminuzione di glutatione nel pancreas di soggetti diabetici venuti a morte notando come tale diminuzione è specialmente spiccata nel segmento coda, che è quello più ricco di isole di Langerhans.

Se a ciò si aggiunge che nell'insulina è positiva la reazione dello zolfo organico (Dudley) e dello zolfo ridotto (Shonle, Waldo, Simonnet) e che la sua funzione è in rapporto diretto con la intensità della reazione; che essa perde ogni attività se privata del suo quantitativo di zolfo (Abel e Geiling), che quanto più è purificata tanto più è ricca di zolfo (Freudenberger, Dirscherl, Eyer) e che tutte le sostanze insulino-simili sia umane (Nothmann) che vegetali sono particolarmente ricche di zolfo si dovrebbe concludere che

l'effetto della insulina dipende dal suo quantitativo in zolfo, che il diabete è una malattia da carenza di zolfo e che la cura di zolfo ha l'ufficio di fornire l'elemento primo per la formazione dell'insulina organicamente deficente.

Si oppongono però a questo modo di vedere oltre le dichiarazioni di Bottazzi la constatazione (Campanacci) che l'azione antidiabetica si svolge solo per quantità minime di zolfo (da mmg. 1 a 4 per cutem nell'uomo di Kg. 60) e in rapporto addirittura inverso alla quantità di esso. Considerazione questa che fa dire a Catelani che lo zolfo agisce quale catalizzatore dei processi glicolitici, il che egli conforta dimostrando in un parallelo fra zolfo e insulina il rinforzo che l'azione di questa subisce da quello.

Pur non entrando in merito alla discussione tutt'ora aperta sul meccanismo d'azione vi era però una notevole mole di lavori concordi circa l'azione antidiabetica dello zolfo. E per quanto le discordanze di Paolini e Cocuzza sul contenuto di glutatione nel sangue dei diabetici e le parole di Coronedi per cui « non v'ha dubbio che l'azione ipoglicemizzante, in clinica, è incostante nei suoi risultati » e il suo incarico al Niccolini perchè studiasse la essenza di tali discordanze lasciassero un po' perplessi circa le plebiscitarie notizie sopra raccolte, pure mi sembrò vi fosse materia molta e incoraggiante per applicare senz'altro nella clinica del diabete l'uso dello zolfo.

E per rendermi personalmente conto di quanto possa praticamente richiedersi a questo mezzo terapeutico ho voluto saggiarlo su un certo numero di diabetici ricoverati nel padiglione Baccelli dello Spedale del Littorio, in ciò favorito dalla benevolenza del mio primario prof. Ficacci. Ed ho così controllato l'azione sulla glicemia, servendomi del metodo originale di Mac Lean e studiando anche per tre ore l'andamento della glicemia sotto l'influenza della iniezione ipodermica di zolfo soluto in alcool (prodotto commerciale sulfor) e attenendomi, secondo i consigli dei precedenti ricercatori, a quantità minime, di solito mmg. 2. In due casi ho voluto controllare l'effetto dello zolfo allo stato colloidale riferendomi al prodotto commerciale sulfoidol, ma senza notare differenze apprezzabili nell'azione.

I casi trattati sono i seguenti 16, che qui riassumo raggruppandoli secondo il risultato ottenuto.

I Gruppo *in cui si è ottenuta azione nettamente ipoglicemica.*

Caso I. — F. Enrico, di anni 52, con peso di Kg. 61, luetico, con sintomi diabetici da quindici giorni. Ricoverato il 17-3-1933.

Il 22-3-1933:	Glicemia a digiuno	1,52
	Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.	
	Dopo 30'	1,50
	Dopo h. 1,30'	1,30
	Dopo h. 2,30'	1,35

Caso II. — C. Adelina, di anni 68, maritata, affetta da nefrite cronica e diabetica da tre anni; si ricovera il 19-4-1933.

Il 29-4-1933:	Glicemia a digiuno	1,75
	Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.	
	Dopo h. 1	1,75
	Dopo h. 2	1,65
	Dopo h. 3	1,55

Caso III. — F. Pacifico, di anni 70, sofferente da tre anni di diabete. Viene ricoverato in stato acetonico il 5-4-1933.

Il 6-4-1933: Glicemia a digiuno 2,80
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 2,75
Dopo h. 1,30' 2,80
Dopo h. 2,30' 2,25

II Gruppo *in cui l'azione ipoglicemica è meno netta.*

Caso IV. — M. Maria, di anni 32, coniugata, di peso Kg. 60. Da tre anni sofferente di polifagia, polidipsia, poliuria, dimagramento progressivo e astenia. Viene ricoverata il 13-2-1933.

Il 19-2-1933: Glicemia a digiuno 2,55
Iniezione di S. mmg. 1,1 = Sulfor cc. 0,5.
Dopo 30' 2,30
Dopo h. 1,30' 2,80
Dopo h. 2,30' 2,55
Ripetuta il 4-3-1933: Glicemia a digiuno 1,60
Iniezione di S. mmg 1,1 = Sulfor cc. 0,5.
Dopo 30' 1,60
Dopo h. 1,30' 1,30
Dopo h. 3 1,42

III Gruppo *in cui si è ottenuta reazione nettamente iperglicemica.*

Caso V. — M. Michelina, di anni 54, vedova, di peso Kg. 45, da un anno sofferente di diabete con sete, poliuria, polifagia, dimagramento; viene ricoverata il 21-1-1933.

Il 12-2-1933: Glicemia a digiuno 1,70
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 2,70
Dopo h. 1 2,30
Dopo h. 1,30' 2,30

Andamento che si osserva pressochè invariato.

Il 21-2-1933: Glicemia a digiuno 2,05
Iniezione di S. mmg. 4,4 = Sulfor cc. 2.
Dopo 30' 2,35
Dopo h. 1 2
Dopo h. 1,30' 2,05
E il 3-4-1933 con Glicemia a digiuno 1,05
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 1,45
Dopo h. 1 1,20
Dopo h. 1,30' 1,45

Caso VI. — F. Paris, di anni 45, di peso Kg. 81, affetto da diabete in p. eunuco, adiposo, luetico, viene ricoverato il 23-2-1933.

Il 28-3-1933: Glicemia a digiuno 1,60
Iniezione di S. mmg. 2 = Sulfor cc. 0,9.
Dopo 30' 2,00
Dopo h. 1,30' 4,80
Dopo h. 2 1,75

andamento di curva che venne saggiato di nuovo con quantità minima di S. mmg. 0,5 = Sulfoidol cc. 2.

Il 14-3-1933: Glicemia a digiuno 1,81
Dopo 30' 1,93
Dopo h. 1,30' 1,77
Dopo h. 2,30 2,00

Caso VII. — T. Annunziata, di anni 56, coniugata, sofferente di diabete dall'estate precedente. Aggravatasi viene ricoverata il 18-4-1933.

Il 26-4-1933: Glicemia a digiuno 3,50
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 3,65
Dopo h. 2 3,45
Dopo h. 3 3,75

Caso VIII. — P. Loreta, di anni 37, coniugata, di peso Kg. 79, sofferente da vari anni di aumento della fame e della sete e di dimagramento. Sa di aver glucosio nelle urine da due anni. Viene ricoverata il 20-6-1933.

Il 9-7-1933: Glicemia a digiuno 1,60
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 1,90
Dopo h. 1,30' 1,90
Dopo h. 2,30' 2,05

Caso IX. — D. Aldegondo, di anni 55, sofferente di diabete da ben 17 anni. Viene ricoverato il 10-7-1933.

L'11-7-1933: Glicemia a digiuno 1,10
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 1,45
Dopo h. 1,30' 1,00
Dopo h. 2,30' 1,65

Caso X. — X. Giovanni, di anni 40, sofferente di diabete da un anno. Viene ricoverato il 20-7-1933.

Il 25-7-1933: Glicemia a digiuno 1,52
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 2.18
Dopo h. 1,30' 1,80
Dopo h. 2,30' 1,85

Caso XI. — M. Paolo, di anni 18, di peso Kg. 49, sofferente da due mesi di polifagia, poliuria, dimagramento, entra in stato acetonurico il 15-5-1933.

Il 20-5-1933: Glicemia a digiuno 3,98
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 4,16
Dopo h. 1,30' 3,98
Dopo h. 2,30' 4,10

Caso XII. — I. Italia, di anni 62, coniugata, di peso Kg. 58, è ipertesa e sofferente di glicosuria da anni 9; viene ricoverata il 2-3-1933.

Il 17-3-1933: Glicemia a digiuno 0,77
Iniezione di S. mmg. 1,1 = Sulfor cc. 0,5.
Dopo 30' 0,85
Dopo h. 1,30' 1,05
Dopo h. 2,30' 1,95

Caso XIII. — P. Orsola, di anni 56, coniugata, di peso Kg. 84, è sofferente di glicosuria in soggetto psicoastenico, polisarcico, viene ricoverata il 5-4-1933.

Il 6-4-1933: Glicemia a digiuno 0,87
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 1,09
Dopo h. 1,30' 1.11
Dopo h. 2,30' 0,97

Caso XIV. — S. Aurelio, di anni 39, di peso Kg. 60, dal dicembre in seguito a grave trauma sul capo ha cominciato a presentare forte senso di fame e di sete con poliuria e dimagramento, onde è ricoverato acetonurico il 21-5-1933.

Il 23-5-1933: Glicemia a digiuno 2,60
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 2,75
Dopo h. 1,30' 2,85
Dopo h. 2,30' 2,60

IV Gruppo *in cui l'azione iperglicemica è meno netta.*

Caso XV. — C. Pietro, di anni 24 e peso Kg. 60, sofferente da un anno di fame e sete intensa e di progressiva diminuzione di peso onde è ricoverato il 27-1-1933.

Il 19-2-1933: Glicemia a digiuno 3,60
Iniezione di S. mmg. 1,1 = Sulfor cc. 0,5.
Dopo 30' 3,70
Dopo h. 1,30' 3,10
Dopo h. 2,30' 3,60

Caso XVI. — V. Plautilla, di anni 33, coniugata, di peso Kg. 49, sofferente da circa un anno di sete, polidipsia, poliuria, polifagia, dimagramento, astenia, onde è ricoverata il 2-2-1933 in coma.

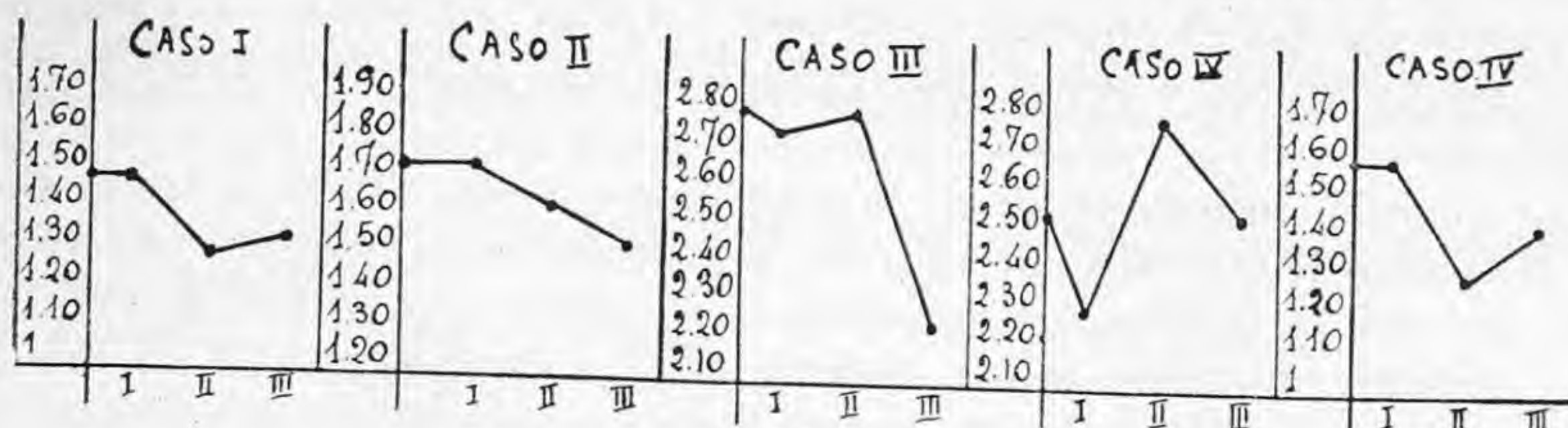
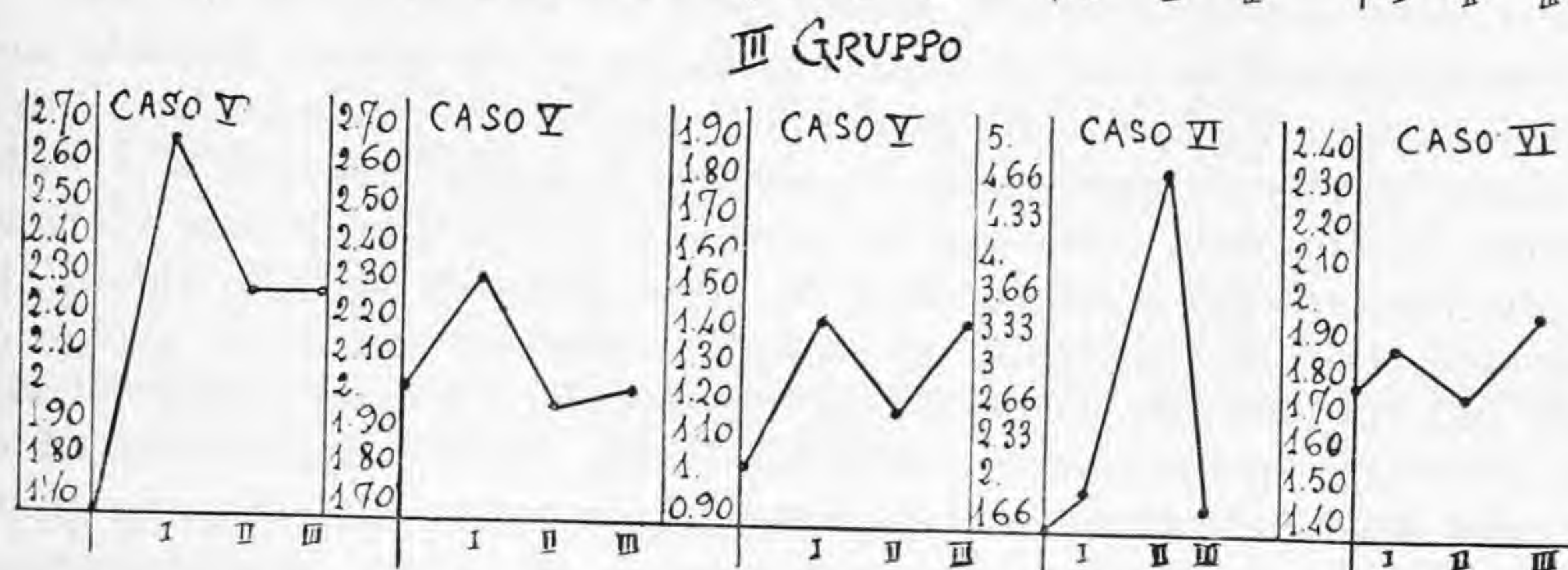
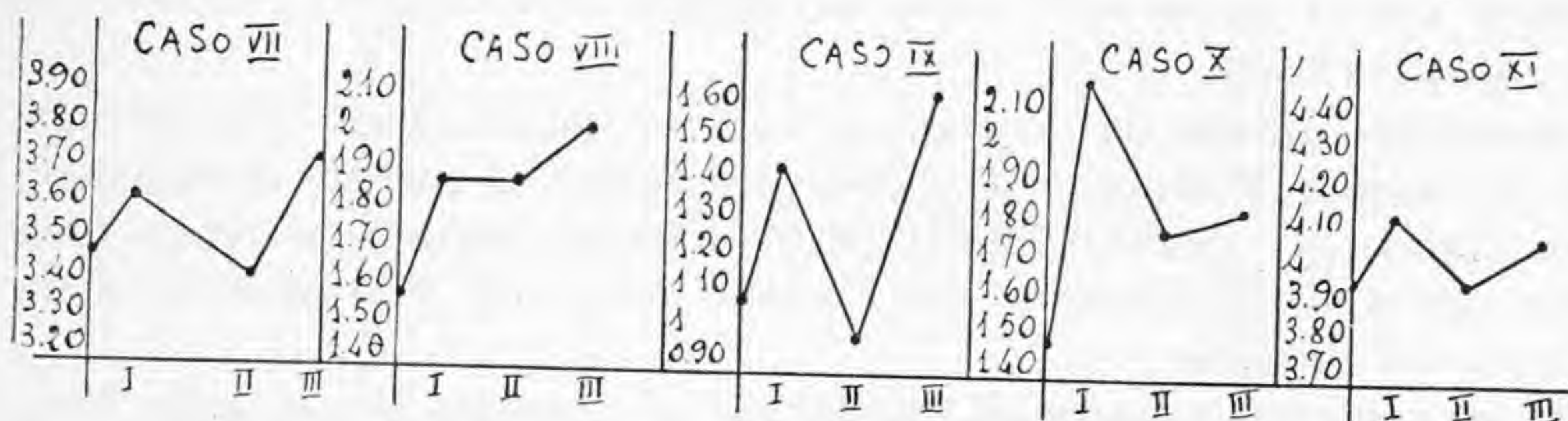
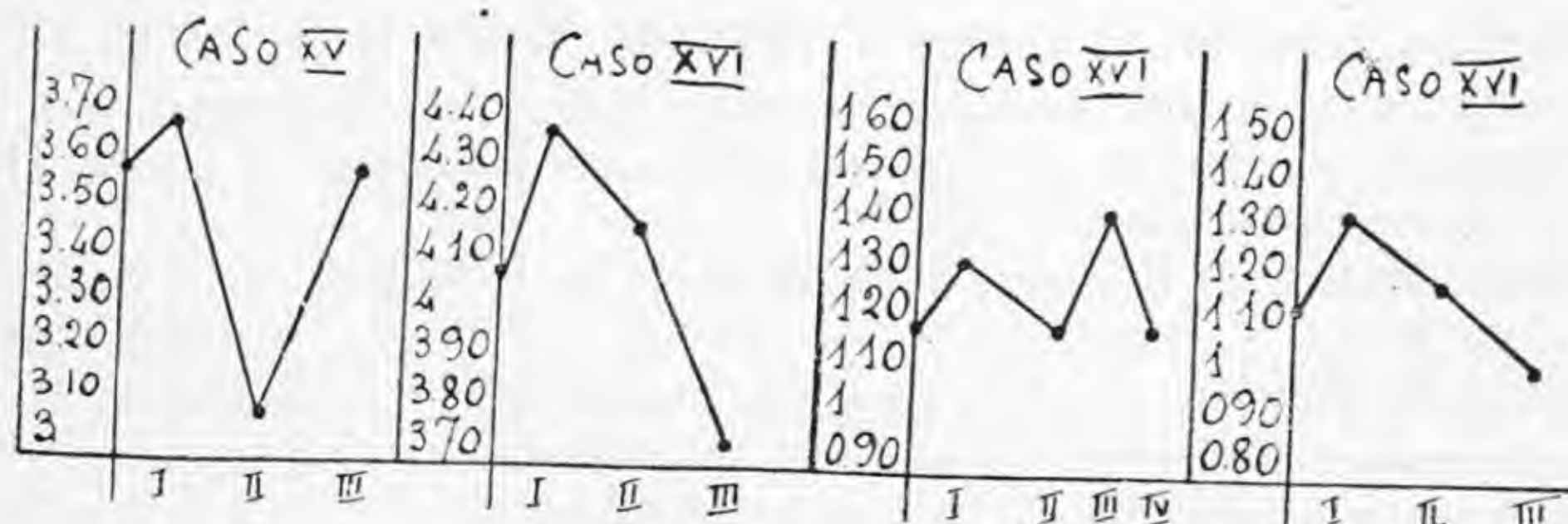
Il 7-2-1933: Glicemia a digiuno 4,10
Iniezione di S. mmg. 2,2 = Sulfor cc. 1.
Dopo 30' 4,40
Dopo h. 1,30' 4,20
Dopo h. 2,30' 3,75

Il 23-2-1933: Glicemia a digiuno 1,20
Iniezione di S. mmg. 3,3 = Sulfor cc. 1,50.
Dopo 30' 1,33
Dopo h. 1,30' 1,20
Dopo h. 2 1,43
Dopo h. 2,30' 1,33

Il 9-3-1933: Glicemia a digiuno 1,15
Iniezione di S. mmg. 0,5 = Sulfoidol cc. 2.
Dopo 30' 1,35
Dopo h. 1,30' 1,20
Dopo h. 2,30' 1,05

Dall'esame accurato di questi casi si conclude che su 16 solo 3 hanno presentato una reazione nettamente ipoglicemica. Uno ha presentato un accenno di ipoglicemia colmato però da una rapida reazione antagonista con ritorno alla norma. Dieci hanno presentato reazione iperglicemica, che in sette ha assunto il tipo di una curva nettamente ascendente e in tre quello di una curva con ritorno alla norma nel tempo di esperienza. In altri due casi poi il breve effetto iperglicemico è stato prontamente mascherato da una reazione in senso inverso che scompare (caso 16) per dosi maggiori di S. e si attenua se si usa lo S. colloidale, invece dello S. soluto in alcool.

Non si è notata influenza speciale dei sessi sull'effetto, chè ambedue hanno dato egual contributo sia ad un senso che all'altro della reazione.

Nessuna tendenza speciale ha mostrato l'età del diabete e per l'età dei soggetti si potrebbe dire che i più giovani hanno tendenza a reagire in senso iperglicemico.

Non si può confermare l'affermazione di taluni di un effetto tanto più benefico quanto più alte sono le cifre di iperglicemia in quanto nel caso nostro i gradi più alti di glicemia (vedi casi 7, 11, 15, 16) hanno tutti reagito in senso iperglicemico; e anche degli acetonici una metà ha reagito in senso iperglicemico.

Le quantità infinitesimali di S. adoperato e i suoi effetti ci fanno escludere senz'altro il concetto che esso sia in carenza in tali soggetti chè se realmente in essi la deficiente formazione di insulina dipendesse da deficienza di S., costante dovrebbe essere l'effetto della somministrazione di tale elemento e tanto più spiccato per quanta maggior quantità se ne adoperi.

Dinanzi quindi ai miei risultati, che fanno eco al parere discorde suscitato di Cocuzza e Paolini e alle parole di Coronedi sulla incostanza in clinica dell'azione ipoglicemizzante dello S. acquista maggior importanza lo studio compiuto da Niccolini, contemporaneamente a questo mio su base sperimentale, sul meccanismo d'azione dello S. sulla glicemia. Questi, infatti, mediante una serie di esperienze sul coniglio, dimostra che lo S. svolge due azioni: una sul pancreas, mediante un impulso che parte dal centro del vago, e che attraverso ipersecrezione insulinica svolge effetto ipoglicemico ed una altra sulla milza, attraverso stimolazione del simpatico determinante immissione in circolo di principi ormonici splenici ad azione iperglicemizzante. Per cui ne risulterebbe che i soggetti a tono vagale alto subiscono effetto ipoglicemico sotto l'azione dello zolfo, e quelli a tono simpatico elevato invece effetto iperglicemico.

Resterebbe ancora da saggiare se l'effetto ipoglicemico non divenga costante in seguito a somministrazione prolungata di piccole dosi, come vogliono taluni, per quanto sembri poco probabile quando si tenga presente in base agli studi del Niccolini che l'azione dello zolfo è in funzione della costituzione del soggetto.

Viene confermato anche dai nostri casi il concetto che lo zolfo non agisce per quantità ma per presenza, cioè come un catalizzatore.

E Catelani lo ha chiamato catalizzatore dei processi glicolitici. Per noi esso è catalizzatore dei processi glicolitici o glicogenetici secondo lo stato costituzionale del p. in cui viene iniettato.

Ad ogni modo avendo Catelani dimostrato nel coniglio che l'azione della insulina sulla iperglicemia si rinforza fino a triplicarsi quando si svolga in presenza di quantità minime di zolfo, ho voluto saggiare se ugual fenomeno si verifichi nell'uomo diabetico. E a tale uopo ho controllato in 7 diabetici la curva glicemica sotto l'azione della insulina e quella sotto l'azione della insulina e dello zolfo contemporaneamente avendone i seguenti risultati:

CASO I. — M. Michelina, anni 54. È il caso V su citato in cui lo S. svolge azione iperglicemica.

Il 4-4-1933:	Glicemia a digiuno	1,50
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo 30'	1,33
	Dopo h. 1	0,53
	Dopo h. 1,30'	0,63
Il 5-4-1933:	Glicemia a digiuno	1,30
	Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.	

	Dopo 30'	0,95
	Dopo h. 1	0,55
	Dopo h. 1,30'	0,50

Dal confronto delle due curve si nota nella seconda una maggiore depressione della glicemia limitata alla frazione di 30' dalla iniezione, mentre che nel complesso nella prima curva è una depressione maggiore che nella seconda.

Caso II. — C. Pietro, di anni 24. È il caso XV su citato, in cui lo S. svolge una lieve azione iperglicemica.

Il 25-3-1933:	Glicemia a digiuno	4,90
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo 30'	4,80
	Dopo h. 1	3,90
	Dopo h. 1,30'	3,30
Il 26-3-1933:	Glicemia a digiuno	4,50
	Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.	
	Dopo 30'	4,25
	Dopo h. 1	3,45
	Dopo h. 1,30'	2,50

Dal confronto fra le due curve si desume che in ogni frazione della seconda si è avuta una depressione maggiore che nella prima.

Caso III. — T. Annunziata, di anni 56. È il caso VII su citato, in cui lo Zolfo svolge azione iperglicemica.

Il 29-4-1933:	Glicemia a digiuno	1,65
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo h. 1	1,75
	Dopo h. 1,30'	1,30
	Dopo h. 2,30'	0,95
L'1-5-1933:	Glicemia a digiuno	1,90
	Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.	
	Dopo h. 1	2,00
	Dopo h. 1,30'	0,85
	Dopo h. 2,30'	0,75

Dal confronto fra le due curve si desume nell'effetto finale della seconda una depressione maggiore che nella prima.

Caso IV. — M. Paolo, di anni 18. È il caso XI su citato, in cui lo S. svolge azione iperglicemica.

Il 22-5-1933:	Glicemia a digiuno	3,55
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo 30'	3,10
	Dopo h. 1,30'	2,90
	Dopo h. 2,30'	2,25
Il 24-5-1933:	Glicemia a digiuno	3,06
	Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.	
	Dopo 30'	3,43
	Dopo h. 1,30'	2,62
	Dopo h. 2,30'	2,31

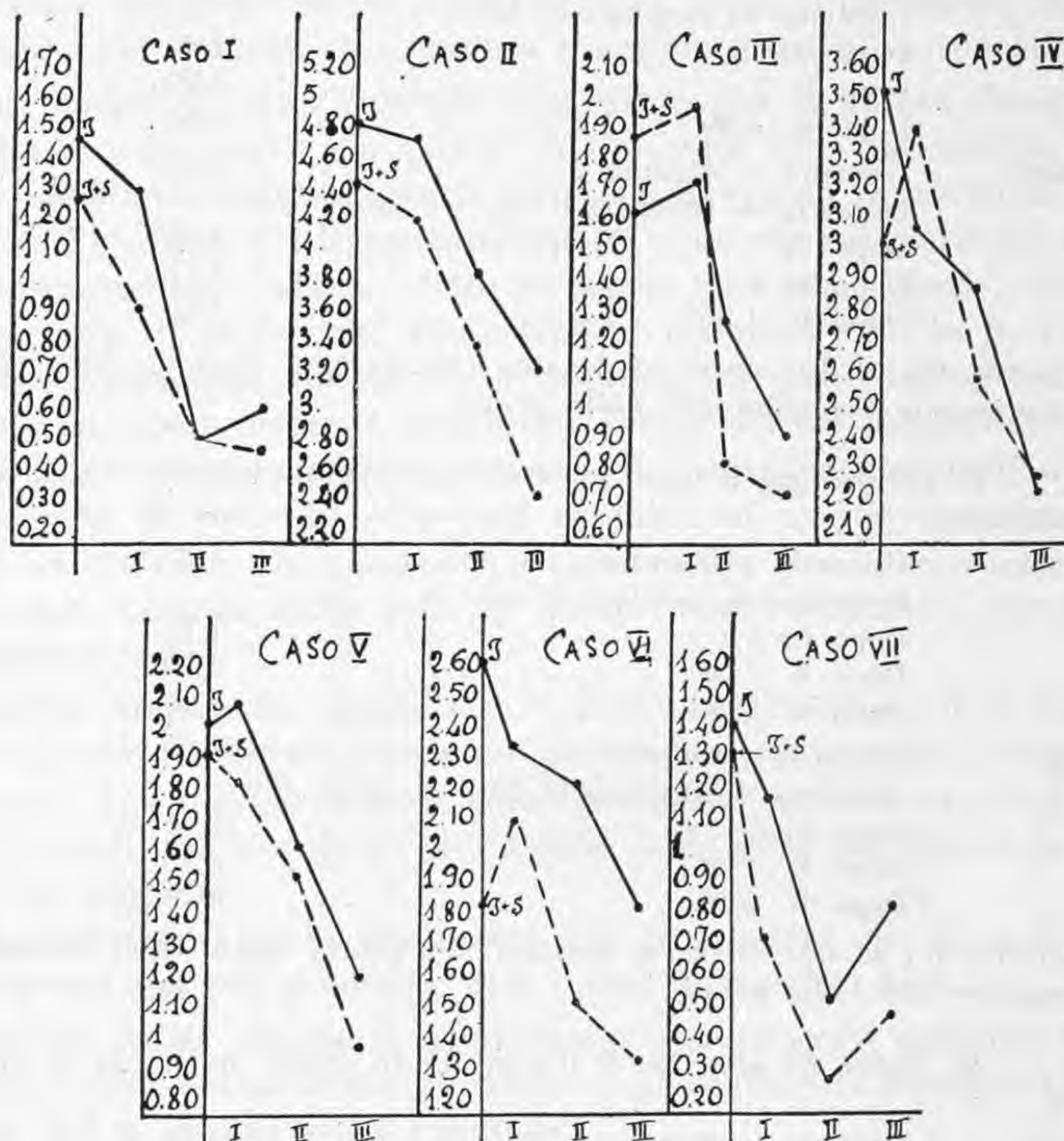
Dal confronto fra le due curve si desume che in ogni frazione l'effetto depressivo nella prima è maggiore che nella seconda.

Caso V. — P. Loreta, di anni 37. È il caso VIII su citato, in cui lo zolfo svolge azione iperglicemica.

Il 15-7-1933:	Glicemia a digiuno	2,06
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo 30'	2,11

Dopo h. 1,30' 1,66
Dopo h. 2,30' 1,23

Il 17-7-1933: Glicemia a digiuno 1,96
Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.
Dopo 30' 1,87
Dopo h. 1,30' 1,56
Dopo h. 2,30' 1,00

Dal confronto fra le due curve si desume che l'effetto finale della seconda presenta una depressione maggiore della prima.

Caso VI. — S. Aurelio, di anni 39. È il caso XIV su citato, in cui lo S. svolge azione iperglicemica.

Il 5-6-1933: Glicemia a digiuno 2,65
Iniezione di insulina U. 10.
Dopo 30' 2,38
Dopo h. 1,30' 2,25
Dopo h. 2,30' 1,84

Il 7-7-1933: Glicemia a digiuno 1,87
Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.
Dopo 30' 2,12
Dopo h. 1,30' 1,56
Dopo h. 2,30' 1,37

Dal confronto fra le due curve si nota un effetto depressivo maggiore nella prima che nella seconda.

CASO VII. — F. Enrico, di anni 52. È il caso I su citato, in cui lo S. svolge azione ipoglicemica.

Il 25-3-1933:	Glicemia a digiuno	1,45
	Iniezione di insulina U. 10.	
	Dopo 30'	1,20
	Dopo h. 1,30'	0,55
	Dopo h. 2,30'	0,85
Il 27-3-1933:	Glicemia a digiuno	1,35
	Iniezione di insulina U. 10 + S. mmg. 2,2.	
	Dopo 30'	0,75
	Dopo h. 1,30'	0,30
	Dopo h. 2,30'	0,50

Dal confronto delle due curve si nota che nella seconda l'effetto depressivo è maggiore che nella prima.

E quindi dall'esperienza eseguita su 7 casi si deduce che in 4 si è avuto rinforzo del potere glicolitico cioè in una percentuale poco maggiore del 50 %.

Tale effetto è assolutamente indipendente dal grado della glicemia e dall'azione che lo zolfo può svolgere isolatamente nei soggetti in quanto può verificarsi anche e in maniera netta in quei casi in cui lo zolfo influenza la glicemia nel senso iperglicemico.

Il risultato impedisce però di affermare in maniera assoluta che lo S. rinforza sempre l'azione della insulina e di conseguenza, non essendoci dati per comprendere in anticipo quali siano gli organismi che si avvantaggiano della azione zolfo-insulinica, non permette la diffusione pratica di tale sistema di cura.

RIASSUNTO.

L'A. riassume la storia e lo stato attuale delle conoscenze e delle quistioni circa la terapia sulfurea, richiama in particolare gli studi circa la supposta attività ipoglicemica e antidiabetica dello zolfo e applica tale medicamento in 16 diabetici dimostrando che solo in un minimo di casi (4) lo zolfo svolge azione ipoglicemica. in tutti gli altri azione iperglicemica più o meno netta, dubita quindi, sulla base dei risultati, che si tratti nel diabete di malattia della carenza di zolfo e plaude alle conclusioni del Niccolini, che sole ci permettono di applicare in maniera logica la terapia sulfurea nei diabetici.

Saggia inoltre in 7 casi l'azione di rinforzo dello zolfo sulla insulina che conferma in una percentuale poco superiore alla metà, mostrandosi sfavorevole a tale applicazione terapeutica fin quando non siano noti mezzi per riconoscere preventivamente i casi che si avvantaggiano di tale associazione.

BIBLIOGRAFIA.

ALBERTINI N. *Nota fisiofarmaceutica sulle gocce d'oro.* Medico pratico, anno VI, n. 1.
ABEL e GEILING. Journ. of pharmacol. a exp. therap., 25. N., n. 6, 1925.
BOTTAZZI F. *Critica alla zolfoterapia.* Il Morgagni, n. 30, 29-7-1934.
BUCCIARDI. Arch. Farm. sperim e Scien. aff., 1928, fasc. II, 215.

Burgi E. Scheiwz. Med Woch., 1929, 25.
Campanacci e Balducci. Soc. med. di Parma, 5-7-1926.
Campanacci D. *Zolfo e metabolismo degli idrati di carbonio*. Giorn. di Clin. Medica, 11-1927.
Campanacci D. e Negri C. *Glutatione e ricambio idrocarbonato*. Giornale Clin. Med. 1531, n. 1.
Campanacci D. Acta Medica Latina, fasc. 22, VII, 1931.
Catelani. Riv. Clin. Med., XXIX, 21, 1000 e XXX, 22.
Chistoni A. *I preparati di zolfo nell'iperglicemia*. Istit. di Farmaceut. di Parma.
Coronedi. G. Zolfo, Ist. Edit. Cisalpino, Milano.
Id. *Studio critico storico su Ranieri Bellini*. Riv. di Storia delle Scienze Med. e Naturali, 1928.
Dudley H. V. Bioch. Journ., 17, 376, 1923.
Foldes. Zeit f. g. Ges. Exper. med., 55, n. 5-6, 615.
Gasperini. Giorn. Med. Prat., 9128, n. 5.
Gordonoff, Meyer.-Biesch, Unna. *Schwefeltherapie*. Thiene, Leipzig, 1928.
Ijzuka, Kitamura, Imanishi. *Verlhandlungen der Japanischen Gesellschaft für innere Medizin*, 25 Jahresversammlung gehalten zu Tokyo von 1, 3 april, p. 74.
Izar. Pathologica, 1912, IV, 225; 26, 1913, V, 162; 470.
Niccolini P. *Meccanismo d'azione dello zolfo, come modificatore della glicemia*. Istit. di farmacol. della R. Univ. Firenze.
Paolini e Cocuzza. Riforma Medica, anno 44, p. 1622, 1928.
Piccinini. Riforma Medica, 1927, n. 23.
Haszniak S. *La zolfopiret. nell'ipertenzione arteriosa*. Klinis. Wochen. 3. Ichergang, n. 7.
Schulz H. *Lezioni intorno all'azione e all'uso dei medicamenti inorganici*. Lipsia, 1907.
Shonle e Waldo. Journ. biol. Chem., 58, 731, 1924.
Varela-Apolo-Vilar. Klin. Woch., 1930, n. 22, 1029.

RIVISTA SINTETICA

IV.

Discrasie emorragiche del sangue.

Sintomatologia, diagnosi e cura

per il dott. HYMAN J. GOLDSTEIN.
Camden, New Jersey (U. S. A.).

L'emorragia e il dolore sono stati i due sintomi per i quali l'uomo ai primordi della storia chiedeva soccorso. Di questi forse l'emorragia ha richiamato sempre l'attenzione più grande, più accurata e più immediata.

La medicina ippocratica, galenica e talmudica abbondano di riferimenti alla emorragia, al suo significato, alla sua diagnosi e alla sua cura

Emofilia. — Così, troviamo la prima citazione dell'emorragia emofilica nel Talmud Babilonese (140-163 A. D.) fatta da Rabbi Yehuda Hanassai (Jebarnoth, 646), in cui è detto che « se una donna ha il suo primo bambino circonciso e questo muore, e di nuovo lo stesso il secondo, il terzo figlio non deve essere tagliato e se due figli di una stessa madre o un figlio di ognuna delle due sorelle muore per la circoncisione, allora il terzo bambino non deve essere circonciso ».

Rabbi Simeon ben Gamaliel ha detto pure che il quarto figlio non deve essere circonciso. Questo autore dice che non si deve circoncidere un bambino se due figli della stessa madre sono già morti per emorragia da circoncisione.

Maimonides (Rambam, 1135-1204), di Cordova in Mishua, Torah, Yad-Hazzaka, Hilcoth-Milah (cap. I, Legge 18) dice « una donna il cui figlio è circonciso e muore per questo, e poi lo stesso il secondo, che sia del primo o del secondo marito, non deve far circoncidere il terzo figlio (all'ottavo giorno) ma deve dilazionare la circoncisione finchè il figlio è cresciuto, perchè sia più forte ».

Rabi Moses ben Maimon Rambam, talmudista e medico, probabilmente non era al corrente all'accenno dell'emorragia emofilica di Albucassis 1013-1106) pure di Cordova (a Zahra) nel suo « Liber Theoricae Necnon Practicae Alsaharavii in Prisco Arabum, Medicorum » tradotto dall'arabo da Paulus Ricius (Ausburgo 1519). Albucassis riferisce uno strano fatto: (Mirandu accides): « sulla malattia della perdita di sangue da qualunque origine (in un certo posto) nel cap. XV. « *De passione fluxus sanguinis a quocumque locorum* ». Egli vide ad « Alkira », in un certo distretto, uomini che sanguinavano continuamente da ferite fino a morirne e i loro figli, se si strofinavano le loro gengive colla mano, perdevano sangue da esse, fino a morire. Un altro che ebbe una vena tagliata da una lancetta da salasso sanguinò finchè morì. « E generalmente la morte nella maggior parte dei casi (in questa tribù o gruppo) avviene in questo modo. Questa è una cosa che io non ho veduto in nessun luogo all'infuori della località suindicata nè ho trovato che questo sia detto in qualche antico testo. Io non ne conosco la causa, e quel che mi sembra abbia importanza per la guarigione è che quando questo fatto succede bisogna immediatamente cauterizzare la parte, finchè l'emorragia cessa. Tutto questo è molto strano per me! (*est apud me monstrum*) ».

È da notarsi che Maimonides parla della madre e non del padre. Questa è una nozione chiara dell'eredità materna; poichè egli dice che non si deve circoncidere un bambino i cui due fratelli per parte di madre, anche se di padre diverso, sono morti per circoncisione. Ma il figlio di un uomo i cui due figli sono morti per circoncisione può essere circonciso quando essi non siano figli della stessa madre, i figli della quale sono morti per circoncisione.

Rabbi Alexander Suslin Ha-Kohen, di Francoforte, talmudista e rabbino a Colonia, Worcus e Francoforte (morto un po' prima del 1345), autore di « Aguddah » (Raccolta), dice che « un uomo perdette due figli per circoncisione, poi sua moglie (madre di questi figli) morì; egli sposò un'altra donna ed ebbe un figlio e fu stabilito che secondo il Talmud il sangue proviene dalla madre (eredità materna in questi casi di emorragia mortale), e perciò il terzo figlio di questo uomo fu circonciso e sopravvisse (provando che il padre e la sua seconda moglie non erano i conduttori della malattia emorragica ».

Un altro accenno all'emofilia è attribuito a Filippo Hoechstetter (morto nel 1635) la cui relazione appare in *Observationum Medicinalium Decades Sex* scritto nel 1627 (Francoforte e Lipsia 1674) e che probabilmente si riferisce alla porpora emorragica cronica o trombopenia emorragica cronica, poichè parla di un neonato che sanguinava abbondantemente dall'ombellico non bene fasciato e che divenuto grande aveva, specialmente se prono, frequenti epistassi. All'età di nove anni sanguinò tanto da spaventare i presenti e comparvero sulla sua pelle, sulla faccia, sul petto, sul dorso e agli arti delle chiazze nere e bleu e rosse. « A undici anni, quando ebbe di nuovo emorragia, io gli tagliai una vena con buon risultato, senza temere per la sua giovane età » (*Casus nonus: Nati Modo Sanguinem larguis umbilicus* ed *Adulti ad haemorrhagiam pronae nares cum suggilatione. Decades Sex.* Pagg. 170-171).

Rodolfo Virchow (1863) cita i volumi di Filippo Hoechstetter del 1627 e 1674 come contenenti accenno all'emofilia in Decas II, *Casus nomes*. Inoltre, c'è una citazione, ben definita, di macchie purpuriche: « *Sugillataque seu maculae sanguinae rubrae post caeruleae per tutim passim effloruere, in facie, pectore, dorso, artubus, quae tandem flavae factae disparuere* ».

Alessandro Benedetto (morto a Padova 1525) nel suo *Omnium Vertice ad Calcem Morborum signa, causae, indicationes et semediorum* (Basilea, per Enrico Petrum, 1539), libro IV, cap. IV, pag. 203, parla della perdita di sangue dal naso e nella sua relazione descrive il caso di un certo barbiere veneziano, che, mentre si tagliava dei peli superflui nel naso, accidentalmente si tagliò una piccola vena e « il sangue sgorgò con tale pressione che molti medici non riuscirono a trovare un mezzo per arrestarlo e l'uomo morì in stato pietoso per la perdita infrenabile di sangue ».

Molti autori citano Fordyee (*Fragmenta chirurgia et medica*, pp. 41-42, 1784, T. Cadell, Londra) per la relazione su di una famiglia emofilica, nel suo articolo sull'« Emorragia ». Un trombettiere della 3ª coorte pretoriana sanguinava fin quasi a morire per piccole punture o piccole contusioni. Erano inefficaci tutti gli astringenti. Le emorragie cessavano poi spontaneamente. Ogni volta che quest'uomo era anche lievemente ferito al muscolo gastrocnemio, l'emorragia cominciava così rapidamente che il sangue si faceva strada ovunque negli spazi fra i muscoli. Fordyee arrestò completamente questa emorragia drenando la ferita per nove dita. « Questo con l'approvazione dei migliori medici e chirurghi. Dosi ripetute di sale amaro catartico di Epson sono più efficaci per arrestare l'emorragia di qualunque altro astringente noto. Questo io lo devo a Federico Hoffmann, rispettato da tutti quelli che si occupano della salute pubblica ». Egli da principio riferisce, all'inizio della sua relazione, di un certo Laston di Duddington che aveva epistassi quasi quotidiane. Tutti quelli nati in questa città (o famiglia) ne erano ugualmente malati. La figlia maggiore di quest'uomo colpita dalla stessa malattia morì per emorragia infrenabile. « Raramente si trovano esempi di questo genere » (*Quidam Laston, apud Duddington in Comitatu Northanphoniensi, sanguis fere quotidie pro mares erupit. Eo nati omnes similiter dolebant; filiaque eius a maiore proxima, eodem affectu exienuata, diem suum obiit. Huiusmodi rarum dabant exempla*). È evidente che questo primo accenno ad epistassi eredo-famigliare riguarda soggetti dei due sessi; ed è perciò, forse, la prima indicazione di epistassi famigliare nella letteratura.

Altri autori che si occuparono dell'argomento sono: Otto di Filadelfia (1803); Hay (1813); Nasse (1820); Feliönlein 1828) che diede il nome di emofilia a questa malattia emorragica; era probabilmente male informato dal carattere del lavoro teatrale di John Ford (nato nel 1586) « Il cuore spezzato » (1633), chiamato « Emofilo », uno dei cortigiani che si occupava di salassi e che si chiamava anche « glutton »; Bauyer (1743); l'autore di *Medicinischen Ephemeriden* (Cheuricz, 1793); Rave (1798); Coxe e Smith (1804); Boardley, Rush, Rogers, Alessandro Murray (1826), casi di epistassi famigliare o porpora emofilica); Elsaesser (1826); Coates (1828); Hartlaub (1833), James W. Hugues (ott. 1833); Jonathan Osborne (luglio 1835) e Grandidier (1832, 1839, 1855).

Consbruch di Bielefeld, in *Eine physiologische und pathologische Merkwurdigkheit* (Hufeland's Journ. der raktischen Heilhunde, vol. 30, V Sheck, N. 6, pp. 46, 117, maggio 1910, Berlino) riferisce di una famiglia in cui i figli maschi soffrivano di epistassi ed erano notevolmente soggetti a pericolose emorragie anche per piccolissime ferite. Due figli morirono per emorragia infrenabile. Le figlie e i genitori erano immuni da questa triste malattia (idiosincrasia).

C. L. Birch (1933) dice che Cousbruch (*Medicinische Ephemeriden*, 1793: Chemnitz) riferisce di un caso di « un ragazzo di undici anni che due giorni prima si era tagliato il pollice e non essendo riuscito a fermare l'emorragia in nessun modo morì. Un fratello di questo ragazzo parecchi anni prima era pure morto di emorragia da lieve ferita. Parecchi fratelli della madre erano morti nello stesso modo. Tutte le donne della famiglia sono libere, per quel che so, dalla sfortunata idiosincrasia ». Questa descrizione di una famiglia emofiliaca fu seguita dieci anni dopo dal lavoro di John C. Otto: *Account of on Hemorragie Disposition existing in certain families.*

Hen. Bauyer (Red Dec. 22, 1743: *An extraordinary Haemorrage*, Philosophical Transaction, IX, Cap. V, pagg. 193-194, 1732, 1744) disse che « nel gennaio 1729, Daniele Goddard, un giardiniere, di 24 anni, a Wisbeck, nell'isola di Ily, Cambridgeshire, ebbe una lieve puntura per unghia ruvida alla pianta del piede destro, e, sebbene nè tendini nè grossi vasi fossero feriti, tutto il piede si gonfiò immediatamente e due giorni dopo una piccola incisione (di vene capillari) fu fatta e produsse emorragia infrenabile, ed ebbe pure epistassi. Ebbe ripetute epistassi, ed emorragie intestinali e renali e delle vie urinarie. Morì, nel marzo 1738, per emorragia dopo una lieve ferita ad una gamba « per troppa abbondanza di sangue ». Pare che sia una semplice pletora « straordinaria ». Per quattro anni, a quanto ne sapeva Bauyer, « questo flusso di sangue veniva dal naso e dagli intestini ».

Porpora emorragica. — Robert Willan (1757-1812) nel suo gran lavoro: *Sulle malattie cutanee* (1796-1808), che fu completato dal Bateman, ha descritto forse il primo caso di porpora di Henoch (con sintomi viscerali) e ha dato il nome di « porpora emorragica » alla malattia di Werlhof (1801). La porpora emorragica o non pestilenziale (afebbrile), o trombopenia emorragica idiopatica o essenziale, fu probabilmente notata da Fracastoro (1546), Ingrassia, Lazzaro Riverio (1589-1665); nel 1646, Amato Lusitario (Joh, Rodriguez, 1556), Lentilo Rosino (1657-1733), Culpeper (1646), Eugaleno (1658), Diemerbrock, Rombergiis e altri molto prima che Paolo Gottlieb Werlhof (1699-1767) descrivesse nel 1735 (pubblicato ad Hannover nel 1775) il « morbo maculoso di Werlhof ».

Sauvages (1706-1767) descrisse questa forma di malattia come dolore gastrico universale e la porpora semplice come *phoemigums petechialis.* Dolaeus, Zwingerus, Gregorius Horstins (1518-1636), Adair (1789), Parry e Bateman (1778-1821) e P. F. O. Rayer (1793-1867) riferirono i primi casi di porpora emorragica. Hormung (1734) ha parlato di porpora semplice, febbrile e scorbutica, mentre Raymann (1762) ha chiamato *petechiae mendaces* la porpora afebbrile. Schönlein (1829) parlò di porpora emorragica o di peliosi di Werlhof, peliosi seriale e peliosi reumatica (1837).

Henoch nel 1868 descrisse la « porpora (afebbrile) di Henoch » con sintomi aggiunti, vomito, dolore addominale ed emorragia intestinale e nel 1887 egli denominò il tipo rapidamente mortale « porpora fulminante » (associata ad infezioni meningococchiche, ecc.). Adavi (1789) diede il nome di « emorrea petecchiale » alla forma cronica di porpora. Rombergius (circa 1725) e Graff (1775) parlarono della forma cronica di porpora come di « petecchie senza febbre » mentre Amato Lusitano (1556) la chiamò « *morbus Pulicaris absque febre* ». Cusson la chiamò « *purpura apyrcla* » mentre Pezoldus e Zwingerus la denominarono « *maculae nigrae sine febre* ».

Classificazione. Classificazioni delle varie discrasie emorragiche del sangue sono state proposte da Glauzmann (1916), Frank (1925), Di Guglielmo (1926), N. Rosenthal (1928), Morawitz ed altri.

La classificazione etiologica di Morawitz (lievemente modificata) può essere utilmente usata come guida nella diagnosi differenziale di molte discrasie emorragiche:

I. *Avitaminosi* (scorbuto e malattie di Möller-Barlow).

II. *Disturbi nutritizi*:

a) porpora senile;

b) porpora dei cachettici (come nel carcinoma gastrico e metastasi ossee) (si può includere nel gruppo VI).

III. *Eredofamiliare* (o tipo endogeno):

a) emofilia;

b) pseudoemofilia (tromboastenia, Glanzmann, Kromeke), fibrinopenia, trombopatia costituzionale, afibrinogenia (Opitz e Frei 1921, specialmente nelle donne), ipocalcemia;

c) trombopenia essenziale (Frank) o trombopenia emorragica;

d) malattia di Rendu-Osler-Weber (angiomatosi eredofamiliare di Goldstein con epistassi ricorrenti);

e) angiorrexi endogena (nelle donne);

f) pseudoemofilia o anemia di Bernuth;

g) protorubinemia;

h) emotripsia emorragipara (Chevalier 1924, Clerc e Levy 1926, Emile Weil 1930);

i) emofilia acquisita.

IV. *Tipo ormonico*:

a) porpora trombopenica e atrombopenica nel premestruo;

b) la stessa nel climaterio;

c) negli uomini (dubbio);

d) malattia di David (deficenza ovarica nelle donne).

V. *Tipo infettivo*:

a) porpora trombopenica e atrombopenica nelle malattie infettive note;

b) porpora epidemica senza causa etiologica nota;

c) urticaria emorragica (Stuhler 1930).

VI. *Tipo tossico*:

a) porpora da veleni chimici (benzolo, salvarsan, fosforo, nirvanol, sedormid, chinino, ergotina, ioduro di potassio);

b) porpora dovuta ad autointossicazione (come nell'insufficienza epatica, uremia, disturbi circolatori gravi, tumori);

c) porpora da veleni ignoti: 1) porpora di Schönlein-Henoch; 2) porpora di Majocchi; 3) porpora fulminante.

VII. *Porpora nelle malattie del sangue*:

a) anemie (malattia di Banti, anemia aplastica; anemia perniciosa, ecc.);

b) leucemie;

c) linfogranulomi (malattia di Hodgkin, ecc.).

Diagnosi. Nella diagnosi di *emofilia* e *trombopenia* si deve ricordare che qualche volta troviamo casi misti, o di passaggio e atipici. La *vera emofilia* è un'entità clinica nettamente differenziata. È caratterizzata sopratutto da tempo di sanguinamento normale o quasi normale; si ha soltanto nei maschi (sebbene molti scrittori abbiano riferito casi di emorragia emofilica in donne); la sua trasmissione è ereditaria secondo la legge di Lossen; non ci sono alterazioni vascolari dimostrabili; il quadro morfologico del sangue è normale, e c'è *un tempo di coagulazione notevolmente prolungato*, come hanno messo in evidenza Sahli e altri. Quest'ultimo e basale sintoma differenziale non è più considerato come caratteristico e come il solo fattore patogenetico dell'emofilia. Questa non è spiegata dalla fibrinopenia, dall'afibrinogenia o dall'ipocalcemia, sebbene Hess abbia descritto un caso di emofilia con deficienza di calcio nel sangue. Klinger e Hess e altri hanno osservato in alcune forme di passaggio di emofilia, oltre gli altri sintomi di emofilia, anche evidente trombopenia. Forse qualche fattore ereditario vascolare come pure un fattore ormonico, hanno una parte nell'emofilia. Noi ora sappiamo che i trombociti emofilici sono abnormemente resistenti e anche « pachidermicamente ». Quando sono traumatizzate, le piastrine del sangue emofilico funzionano normalmente. È quindi definitivamente ammesso che c'è una definitiva trombopatia con disfunzione delle piastrine a causa di questa resistenza nell'emofilia.

Trombopenia emorragica essenziale o porpora emorragica di Werlhof a causa ignota e non associata ad altro quadro patologico si diagnostica principalmente per la grande riduzione o quasi scomparsa dei trombociti, per il caratteristico prolungamento del tempo di sanguinamento, diminuita o scomparsa retrazione del coagulo e tempo di coagulazione normale. Dobbiamo ricordare che spesso troviamo casi di « porpora emorragica » senza lesioni purpuriche, ma con emorragie gravi prolungate e trombopenia. È stato perciò detto (Mc. Lean e altri, 30 gennaio 1932) che un nome migliore per questa malattia emorragica sarebbe « trombocitopenia emorragica ».

Mills (1926) non trovò aumento di antitrombina nel sangue o sul siero emofiliaco, e crede che la deficienza nell'emofilia stia nel fattore protrombina. Egli trovò che la sensibilizzazione proteica e le radiazioni cutanee locali negli emofiliaci tendono a produrre una protrombina che reagisce normalmente e perciò propone che l'emofilia sia curata sensibilizzando il malato.

Il tempo della protrombina (Horoel) è prolungato nell'emofilia per diminuito contenuto in protrombina 90-300 minuti invece di 9-12 (normale). Il tempo della protrombina è normale nella porpora emorragica. Può essere prolungato nella melena dei neonati.

Zatti e Miraglia (1926) hanno trovato che nei casi in cui il tempo di coagulazione è prolungato è pure aumentato il contenuto in catalasi del sangue e perciò essi deducono che quelle malattie del sistema reticolo-endoteliale colpiscono insieme catalasi e fermenti della digestione. Così che noi abbiamo tempo di sanguinamento notevolmente prolungato (Duke) nella *porpora emorragica* (nell'emofilia tipica il tempo di sanguinamento è normale), notevolmente ridotte le piastrine, diminuito il contenuto in fibrinogeno del sangue per cui i coaguli sono flaccidi e fragili e non si contraggono donde emorragie, nonostante un tempo normale di coagulazione. Normalmente, la retrazione del coagulo è completa in 18-24 ore.

Nell'*emofilia* la formazione del coagulo è molto ritardata, ma una volta formato si contrae normalmente. Nella porpora emorragica il coagulo si forma normalmente in pochi minuti, ma la contrattibilità del coagulo non è evidente anche per giorni.

Si può suggerire di fare studi ulteriori sulla fragilità dei leucociti e dei trombociti e sul significato degli elementi mobili del sangue (chinetociti). È stato detto che i *chinetociti* sono stati trovati aumentati nella malattia emorragica trombocitopenica. Howel e Cekada (1926) hanno studiato la fragilità delle piastrine. Howel considera le piastrine come la sorgente principale della tromboplastina. La funzione completa delle piastrine nel processo di coagulazione non è ancora nota.

Nella *porpora atrombopenica* come si osserva nelle infezioni, nell'anafilassi, negli stati reumatici, il coagulo è normale o solo lievemente alterato, il tempo di sanguinamento è normale o lievemente prolungato e le piastrine sono in numero normale.

È possibile spiegare il diminuito numero delle piastrine in alcuni casi atipici (pseudoemofilia) dall'uso dei trombociti nello sforzo per riparare i difetti della paresi dei vasi sanguigni sanguinanti e deficienti dal punto di vista dello sviluppo.

Hans Opitz e Magdatrei (1921) hanno descritto una nuova forma di « *pseudoemofilia da afibrinogenia* » che compare sporadicamente, e da cui sono affette anche le donne. Questo stato è caratterizzato da assenza totale di fibrinogeno, completa non coagulabilità del sangue, comparsa sporadica e possibilità di ammalarsi per le donne. Essi riferiscono un caso di una bambina di 8 mesi e mezzo con tendenza alle emorragie, vomito ematico, feci ematiche, comparsa di striscie emorragiche, modiche epistassi, tempo di coagulazione prolungato, tempo di sanguinamento prolungato e segni di rachitismo modico.

Emil-Weil (1930), Chevallier (1924) e Clerc e Levy (1926) hanno riferito casi di *emotripsia emorragipara*. Un incidente od un'operazione possono in un individuo normale pel resto produrre grave emorragia. Quest'emorragia è poi seguita da un'altra o da una serie di emorragie. Così, in certi casi l'incidente o l'operazione provocarono la diatesi emorragica. L'emotripsia può essere prodotta da emorragia interstiziale (ematoma sottocutaneo o intramuscolare) o da emorragia esterna. In parecchi casi, la prima emorragia provocò lo stato emorragiparo, una porpora emorragica che continuò per molto tempo provocando un'anemia grave. Pare che sia necessario un periodo di incubazione, che varia da parecchie ore ad una settimana. È stabilito che l'emotripsia compare soltanto in malati che hanno una diatesi emorragica caratterizzata da lesioni del sangue e dei capillari e resa manifesta da un aumento del tempo di sanguinamento, una diminuzione dei trombociti, un'irrefrattabilità del coagulo e qualche volta un notevole ritardo del tempo di coagulazione. Tutti questi malati hanno un'instabilità del sangue. Questo stato però può aversi nell'emofilia acquisita e solo eccezionalmente nell'emofilia familiare.

Von Willebrand e Surgeus (1933) hanno descritto una nuova diatesi emorragica che hanno chiamato « trombopatia costituzionale ». Uno degli autori osservò questa diatesi parecchi anni fa in una bambina di 4 anni. La bambina aveva emorragie estese della cute e delle mucose ed emorragie infrenabili dal naso e dalle gengive. L'esame del sangue mostrò trombociti di numero e forma normali, coagulazione normale e buona retrazione, ma *tempo di sanguinamento notevolmente prolungato.*

Ricerche più estese dimostrarono che questo disturbo era familiare ed ereditario. Le tre famiglie ch furono studiate, numerosi membri mostrarono segni di questa diatesi emorragica, che poteva essere rintracciata per quattro generazioni. I due sessi erano colpiti, ma le donne un po' più spesso seriamente degli uomini. La forma più frequente di emorragia in questa malattia è quella vasale, da cui erano affetti quasi tutti i malati in un periodo o in un altro della loro vita, generalmente durante l'infanzia e la pubertà, ma qualche volta durante la menopausa. Le emorragie gengivali sono un altro segno caratteristico e spesso dà l'impressione di uno stato scorbutico. Queste emorragie prolungate dopo piccoli traumi somigliano a quelle dell'emofilia. Però, il quadro emoglobinico, specialmente il numero dei trombociti, è normale. La morfologia delle piastrine è ampiamente normale, ma gli autori hanno notato che *erano più grandi del normale.* Di più, nonostante il numero normale delle piastrine, il tempo di trombosi (misurato nel trombometro capillare secondo Morawitz e Jurgues) era enormemente prolungato. Nel caso della bambina era dieci volte più lungo del tempo normale. Essi considerano questa deficiente formazione del trombo e le modificazioni nel liquido sanguigno i fattori essenziali della trombopatia costituzionale. Il tempo di coagulazione del sangue è interamente normale, e questo fatto mette la diatesi emorragica discussa in diretto contrasto coll'emofilia. Essa differisce dalla trombopenia essenziale perchè il numero delle piastrine non è diminuito. Nella *tromboastenia di Glanzmann* il tempo di emorragia è normale, si trovano regolarmente forme patologiche di piastrine ed è abolita la retrazione del coagulo sanguigno, il che prova che c'è un disturbo dell'ultima fase del processo di coagulazione. La trombopatia costituzionale descritta, però, è essenzialmente un *disturbo funzionale dell'apparato piastrinico.* Essi considerano la trasfusione del sangue la cura più efficace di questa forma di diatesi emorragica.

La malattia di Rendus-Osler-Weber o angiomatosi eredofamigliare di Goldstein con gli stessi ricorrenti è stata discussa da Rendus (1896), Osler (1901, 1907, 1911), Weber (1907, 1924), Ulmann (1900, 1930, 1932) e Goldstein (1921, 1930, 1931, 1932, 1934) e molti altri. La malattia è certamente sfuggita a molti di noi. L'aumento degli articoli, sull'argomento deve indicare che quest'entità clinica ora si riconosce e si prende di più in considerazione come una possibile diagnosi nello studio delle malattie emorragiche.

La malattia fu prima definitivamente separata dall'emofilia da Rendu, di Parigi, nel 1896. Circa centoventi casi (famiglie) sono stati registrati nella letteratura, comprendenti circa 650 o 700 casi.

Quest'entità clinica è caratterizzata da attacchi di epistassi ripetuti spesso (telengectasia) angiomatosi, e la comparsa familiare della malattia. Essa non predilige un sesso, maschi e femmine sono ugualmente colpiti e la malattia è trasmessa dai due sessi. Il sangue è abitualmente morfologicamente e chimicamente normale ad eccezione della presenza di anemia secondaria postemorragica. Il tempo di coagulazione e di sanguinamento sono normali. I trombociti sono numericamente e qualitativamente normali. Si possono avere telengectasie sulla faccia, sulle labbra, sulla lingua, sul setto nasale, e queste possono essere poche o numerose.

Cura. Durante gli ultimi anni la sensibilizzazione proteica (Vines, Eley e Chifford, Marlow, Miles), l'uso endovenoso di siero di sangue materno (Chabir, Puech), estratto ovarico e ormoni sessuali femminili (Grant, Bertarelli; Hammelstjerna; Kimm e Van Allen; Ravena, Rypius, Paul Neihans; Garand Birch; Foord e Disart; Goldstein), antivonina botronica (Taylor, Stockton e Franklin), veleno di serpente (Pech e Rosenthal, New York), dieta speciale ricca di proteine e di grassi (Kugelmass), diete ricche di vitamine (Morawitz, Ziegebroth, 1921), di frutta, verdure, uova; tessuti organici: polmone, rene, cervello, fegato, pancreas; ergosterolo irradiato, calcioterapia alla Wright, iniezioni endovenose di rosso Congo, terapia profonda coi raggi X sulla milza (per combattere l'attività trombolitica) e fegato (per dimostrare la formazione del fibrinogeno e della protrombina) sono stati tutti raccomandati e provati con risultati vari. Kugelmass consigliò regolazione della dieta e cura della madre durante la gravidanza e lo studio accurato del suo tempo di sanguinamento e coagulazione e i trombociti e così, forse, aiutare a prevenire la discrasia sanguigna nel neonato. È stato anche proposto di studiare (Warwick, 1922) i tempi di sanguinamento e di coagulazione di tutti i neonati durante i primi otto giorni di vita. Bernstein (1932) cura le articolazioni emofiliche con sangue totale di donna mestruata.

Emofilia. Kugelmass (1934) nel suo ultimo contributo sull'argomento nel « Controllo clinico degli stati emorragici cronici nell'infanzia », richiama l'attenzione sulla *disfun-*

zione ovarica come causa non rara nella genesi della trombopenia. Ho notato diminuzione delle piastrine durante la mestruazione, aumentata permeabilità capillare con deficienza ovarica, preponderanza della trombopenia nelle donne, il che favorisce la somministrazione di preparati ovarici in simili casi.

Birch (1931) confermò il pensiero di Howel che il disturbo nell'emofilia risiede nelle piastrine, che sebbene normali nel numero e struttura, non riescono a munirsi della cefalina necessaria perchè il processo di coagulazione proceda normalmente. Birch trovò in due fratelli emofiliaci che le piastrine erano molto più resistenti alle soluzioni saline anisotoniche delle piastrine normali. È stato sostenuo da Lachlan Grant (1904), Sanson-Hammelstjerna (1925, 1926, 1934), Gonzales-Alvarez (1925), Neihans (1930), Birck di Chicago e altri che gli ormoni ovarici e sessuali femminili hanno una parte importante nel rendere le donne di famiglia emofiliache libere dalla tendenza ad emorragie gravi ricorrenti e questo indica che è consigliabile usare nella cura dei maschi che hanno emorragie preparati ovarici e di ormoni sessuali. Un numero di relazioni favorevoli sono comparse nella letteratura durante gli ultimi tre anni.

Recentemente Stetson, Forkuer, New e Rich (*Journ. A. M. A.*, pag. 1122, 7 aprile 1934) ha scritto sull'« Effetto negativo della somministrazione prolungata di sostanze ovariche nell'emofilia ». Essi non hanno potuto notare miglioramento attribuibile alla terapia ovarica.

Brun e Leopold (20 gennaio 1934, *J. A. M. A.*) concludono che essi non hanno potuto dimostrare la presenza di sostanza estrogena nelle urine degli uomini normali. Se l'ormone sessuale femminile fa migliorare l'emofilia dovrebbe trovarsi nelle urine di tutti i maschi normali più che in casi isolati. La sostanza estrogena commerciale da essi adoperata, di potenza nota, non servì a ridurre il tempo di coagulazione del sangue o ad arrestare gravi emorragie in malati di emofilia. La cura sintomatica e le trasfusioni sanguigne secondo loro sono ancora i metodi di scelta nell'emofilia.

Il tipo emofilico delle discrasie sanguigne è molto meno comune del gruppo purpurico della malattia emorragica. Quest'ultima essendo spesso un fattore complicante nelle malattie del midollo osseo che conduce a produzione e funzione depressa o anormale megacariociti; nei processi leucemici, aleucemici e linfogranulomatosi, e in un vasto gruppo di malattie allergiche.

Dato un malato con *trombopenia emorragica cronica essenziale* (porpora trombocitopenica) con *netta prova della resistenza capillare* (Weile 1911, segno di Grocco-Frugoni (1911), fenomeno di Rumpel-Reed (1911), Hess (prova della resistenza capillare (1914)) o « segno del laccio », notevole diminuzione dei trombociti o degli « ematoblasti » Krause (1883), Denys (1887), Hayem (1890), non retrattilità del coagulo (Hayem 1896), prolungato tempo di emorragia (Stocker 1823), Henoch (1882), Duke (1910), tempo di coagulazione normale o lievemente prolungato, moderata leucocitosi e qualcosa a carico dell'eritropoiesi, non ci dovrebbe essere ritardo nel fare la trasfusione sanguigna, l'autoemoterapia (Naegeli), la terapia coi raggi X della milza e del fegato e dare un'alimentazione ricca di proteine, grassi e vitamine. La *terapia alimentare* come consigliata da Kegelmass, Morawitz, Ziegebroth e altri aiuterà molto il malato a superare le deficienze sanguigne nelle discrasie emorragiche trombocitopeniche.

L'efficacia della *splenectomia* come consigliata per primo da P. Kalznelson (1916) per inibire l'attività splenolitotossica è limitata principalmente alla trombocitopenia emorragica cronica essenziale e altre simili condizioni che conducono a megacariotossicosi o ad alterata funzione del midollo osseo. La *splenectomia*, mentre non è sempre utile e non sempre salva la vita, salva certamente la vita di alcuni di questi malati, che prima morivano per grandi perdite di sangue e grave anemia, quando le emorragie erano dovute a diminuita attività o a qualche disturbo o lesione del midollo osseo (non maligni, nè metastatici), che producono ipofunzione o disfunzione megacariocitica (Meteau, Kreidel, Caffey, *Journ. A. M. A.*, 30 gennaio 1932). La legatura splenica ha dato qualche successo.

Nella reticulosi subleucemica splenica di Griffin (1934) la retrattabilità del coagulo è assente per molte ore e si associa a tempo di emorragia normale e a netta trombocitopenia, anemia macrocitica, splenomegalia e note di porpora. Nel sangue dopo accurata ricerca, si trovano, negli strisci di sangue, cellule reticulo-endoteliali o cellule monocitiche del tipo reticolo-endoteliale. C'era scarsa tendenza alle emorragie nell'ammalato di Griffin, un uomo di 50 anni di età.

Si deve qui accennare alla cura del vero *melena dei neonali* come consigliata da Kulgemass nel suo articolo « Sulla prevenzione prenatale della malattia emorragica potenziale del neonato » (*J. A. M. A.*, 92, n. 7, pp. 531-532 e 16 febbraio 1929) in cui c'è una netta diminuzione del contenuto di protrombina del sangue del bambino associata ad un tempo di coagulazione progressivamente prolungato ed emorragie gastro-intestinali. Egli ha stabilito che la protrombina e il fibrinogeno sono sostanze proteiche nel plasma e che la loro concentrazione nel sangue della madre e del bambino può essere aumentata per ingestione di molte proteine. Egli perciò consiglia una dieta ricca di proteine e grassi da istituirsi nella madre, come precauzione prenatale, durante la sua gravidanza se c'è una storia di casi precedenti di melena dei neonati. Le piastrine, egli dice, sono separazioni protoplasmatiche lipoidee dei megacariociti e il contenuto in piastrine del sangue può perciò essere aumentato da una dieta relativamente ricca di grassi. Egli conclude, correttamente, che la valutazione della funzione coagulante del sangue materno (di donna gravida) offre così una base a prevedere prima della nascita una malattia emorragica potenziale.

Eliason e Fergusson (*Ann. Surg.*, nov. 1932) dice che non è stato ancora provato che la milza è l'organo in difetto nella porpora emorragica e che c'è, in questa malattia, un disturbo dell'intero sistema reticolo-endoteliale, e non soltanto una riduzione del numero delle piastrine. La splenectomia, per la loro esperienza e per la rivista della letteratura, appare il metodo più efficace di controllare l'estensione dell'emorragia nella porpora emorragica tanto del tipo acuto che di quello ricorrente. Però, nella porpora acuta, c'erano trentacinque casi curati con splenectomia con 12 morti (34,3 %) e nelle porpore croniche c'erano 160 casi di splenectomia raccolte nella letteraturatura con 11 morti (7 %). La mortalità operatoria di tutto il gruppo (213 casi riportati) era del 13,1 %, ma nei casi raccolti negli ultimi quattro anni la mortalità è solo del 7,08 % in 113 casi.

La cura dei vari casi di *porpora tromboastenica ereditaria* di Glanzmann e nella *tromboastenia familiare* (non legata al sesso) di Van der Zande, come pure la cura della « *trombopatia costituzionale* » (Willebrand e Jurgens) consiste principalmente nell'uso dell'autoemoterapia, delle trasfusioni sanguigne e forse dei raggi X, del veleno di serpente di Peck e della cura coll'anafilassi, presupponendo, naturalmente, che il paziente sia stato precedentemente reso sensibile ad un antigene specifico.

Nel chiudere questa Rivista generale sull'argomento delle discrasie emorragiche del sangue, si è costretti a concludere che molto si è imparato nell'ultimo quarto di secolo, specialmente per una più esatta classificazione delle varie malattie emorragiche e per la loro cura. Però, bisogna ammettere che c'è ancora molto da imparare dal punto di vista etiologico e terapeutico. I risultati dei nostri progressi recenti nella cura delle varie discrasie sanguigne, certamente molto incoraggianti, sono ancora lungi dall'essere soddisfacenti. C'è ancora un vasto campo di nozioni ignote da scoprire e che sono necessarie per l'esatta interpretazione di tutto questo gruppo importante di malattie emorragiche. Speriamo che le molte ricerche che si conducono ora così attivamente in questo e in altri paesi del mondo, ci condurranno, in un prossimo avvenire, ad una comprensione più chiara e più vasta di queste numerose questioni oscure.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII   Roma, 1° Settembre 1935 - XIII   Num. 9

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Direttore: prof. C. Frugoni.

Il morbo di Schüller-Christian.

Dott. Guido Melli, aiuto e docente.

(*Continuazione e fine v. num. precedente*)

Decorso e terapia. — Ci sembra utile trattare unitamente del decorso e della terapia data l'influenza notevolissima che può la seconda avere sul primo. Dalla letteratura risulta chiara la gravità abitule della prognosi della malattia una volta costituitasi. Per lo più le lacune ossee si ampliano, vengono colpiti tratti scheletrici fino ad allora indenni, si marca l'esoftalmo, si accentua il diabete insipido; decadono le condizioni generali. L'evoluzione è, come tempo, estremamente variabile, oscillando il decorso, dalla constatazione della forma (e quindi partendo da una data iniziale molto imprecisa) tra 4 mesi (caso I di Hand) e 20 anni e più (caso di Lyon e Marum). Si può su queste basi distinguere una forma acuta che non è obbligatoriamente sempre mortale ed una forma cronica che non è obbligatoriamente sempre benigna. La morte interviene, come si è visto, a tempo variabile, attraverso talora una cachessia progressiva, spesso senza che sia possibile riconoscere una causa diretta dell'esito.

Tuttavia sono repertati anche non pochi casi di arresto e stabilizzazione della sintomatologia e anche di guarigione: secondo la statistica di Moreau

(1931) su 36 casi fino ad allora conosciuti, 5 ebbero spontanea evoluzione verso la guarigione ed altri 4 guarirono sotto l'influenza della terapia Röntgen.

Il decorso delle nostre PP. è, da questo punto di vista, assai istruttivo e praticamente ricostruisce tutte le principali possibili evenienze.

La II p. venne a noi, come si vide, esclusivamente per la forma diabetica che sola la molestava, e che, dopo un periodo di remissione, si era nuovamente accentuata. La constatazione della lesione cranica avvenne assolutamente a sorpresa e così quella dei segni di ipertensione cranica, non segnalati da alcun disturbo per parte della P.

Suggerito un trattamento con post-ipofisi per via nasale, la malata ne risentì immediato e cospicuissimo vantaggio: 4-5 presine al giorno si dimostrarono sufficienti a infrenare la diuresi ed a mantenerla in limiti quasi normali. Soddisfatta di tale esito, la P. rifiutò ogni altra cura e volle lasciare la Clinica. Abbiamo potuto rivedere a due anni di distanza questa malata in condizioni del tutto immutate: permane asintomatica la lesione cranica, ricompare immediatamente la manifestazione diabetica per poco che si sospenda il trattamento ipofisario. Fino a che questo è in corso la p. si sente bene, e per quanto un po' fiacca, conduce la vita di una persona normale.

Merita di essere sottolineato il fatto che così la I come la II nostra malata, dopo avere con scarsi risultati sperimentato il trattamento pituitrinico per iniezioni, trovarono e tutt'ora trovano giovamento grandissimo dalla somministrazione del medesimo preparato per via nasale, senza alcun accenno, dopo anni ormai di trattamento, ad intolleranza nè ad assuefazione, nè a disturi di sorta. Al contrario in tutte e due è stato possibile ridurre, col tempo, la quantità di medicamento, e, pur essendo in atto in pieno la sindrome diabetica, poche presine al giorno bastano oggi ad infrenare la diuresi. Questa osservazione (che, identica, abbiamo potuto compiere su buon numero di casi di banali diabeti insipidi) deve essere contrapposta a quelle di numerosi AA. (Gross e Stifel; Alberti; Thompson ecc.) che, ricorrendo alle più scomode iniezioni, non ebbero che scarso o transitorio effetto, od osservarono dopo breve tempo l'istituirsi di una intolleranza al medicamento unitamente ad una sua minor efficacia.

Assai più complesso fu il decorso della malata I e più numerosi i tentativi terapeutici.

In questa malata (che fu in osservazione ed in cura per un tempo lunghissimo), fu inizialmente istituita una terapia endocrina, — oltrechè con preparati di post-ipofisi, prima per via sottocutanea poi più efficacemente per via nasale, onde combattere la sintomatologia diabetica, come con successo avvenne, — anche con preparati di ipofisi anteriore e di ovaio (ovaio totale e liquido follicolare). Più tardi fu tentato anche un trattamento tiroideo. Malgrado tali cure siano state proseguite a lungo, con forti dosi e prodotti sicuramente attivi, il risultato fu assolutamente nullo, non solo sulla sintomatologia generale, ma anche sulla amenorrea che continuò e continua tutt'ora. Le ragioni di questi tentativi, per quanto riguarda l'anteipofisi ed ovaio vanno ricercate non solo nell'amenorrea ed insufficienza di sviluppo dell'apparato genitale, ma anche nell'essere l'ipofisi posta da numerosi AA. al centro della sintomatologia morbosa, che appunto per ciò viene anche designata col nome di disostosi ipofisaria. In vista di ciò successivamente fu

sostituito nel trattamento l'anteipofisi con preparati di ipofisi totale, con risultati egualmente negativi. Per quanto concerne la tiroide qualche successo sarebbe stato intravisto da Rowland nel suo caso II, specie associando alla terapia endocrina una particolare dieta povera in lipoidi. Un analogo tentativo dietetico non fu viceversa da noi potuto istituire.

Successivamente fu provato un trattamento calcico per via endovenosa ed endomuscolare in dosi generose, per lunghissimo tempo continuato. La somministrazione calcica fu associata a medicamenti diversi e cioè: 1) olio di fegato di merluzzo; 2) vitamina D in dosi moderate (20 gt. al giorno); e successivamente in dosi altissime (50 gt. al dì; ciò facemmo seguendo Delmas-Marsalet che avrebbe visto con un trattamento di questo genere intervenire guarigione sia in casi di m. di Recklinghausen come di m. di Paget); 3) ormone paratiroideo (20 e poi 50 Unità Collip al giorno; questo tentativo trova la sua ragione d'essere nei buoni risultati da trattamenti analoghi vantati, unici nella letteratura e forse non molto attendibili, da Colt e Lyall in un caso di « osteite deformante » (*). Da tutti questi tentativi, che occuparono parecchi mesi, non si ottenne il benchè minimo risultato.

Ci parve allora opportuno e razionale il tentativo di una paratiroidectomia, che ci fu suggerita dalle seguenti considerazioni: 1) La nozione di rapida e completa regressione di sintomatologia da decalcificazione al seguito di ablazione di un adenoma paratiroideo nel m. di Recklinghausen, come anche noi, fra i moltissimi altri, abbiamo potuto osservare. 2) La presenza nella nostra malata, circa in corrispondenza dell'istmo della tiroide, di un nodulo che poteva far sorgere il sospetto di un adenoma paratiroideo. 3) L'altissimo livello della calcemia e magnesiemia e la bassa fosforemia inorganica, in modo del tutto analogo a quanto si osserva nell'iperparatiroidismo. 4) La presenza nella malata nostra di manifestazioni non comuni nel m. di Schüller e che viceversa frequentemente figurano nell'iperparatiroidismo e precisamente: la frattura spontanea del collo del femore (osservata anche dopo trauma non grave nella malata nostra III) e che costituiscono insieme all'analogo reperto della malata di Pende ed allievi, le uniche osservazioni del genere. Da notare inoltre che mentre nel caso di Pende, la consolidazione della frattura avvenne regolarmente, questa mancò pressochè completamente nel caso in questione (come nel caso nostro III). Infine è da ricordare la decalcificazione massiva di tutto lo scheletro dell'arto inferiore sinistro, che pure non ci risulta sia stato mai segnalato nel m. di Schüller.

Questo complesso di fatti ci indussero a suggerire un intervento esplorativo della regione paratiroidea ed eventualmente curativo. Nel corso di tale intervento, come già fu accennato, nulla fu notato di patologico alla regione ampiamente esplorata ed in particolare non si riuscì a repertare il nodulo che palpatoriamente si avvertiva. Asportate tre masserelle, erroneamente ritenute paratiroidi e di cui già fu riferito, si procedette alla legatura di due tiroidee inferiori.

Unico risultato tangibile dell'intervento fu l'abbassarsi dell'ipercalcemia che si portò bruscamente sui 10 mmg. per risalire poi lentamente a mmg. 14, intorno alla quale cifra i valori si stabilizzarono e tali permangono tutt'ora.

(*) Non è chiaro quale affezione gli AA. intendano indicare con questo termine (Paget ? Recklinghausen ?).

Durante questo lunghissimo tempo di osservazione e malgrado i molteplici tentativi terapeutici istituiti, non solo non si ebbe ad osservare il benchè minimo miglioramento, ma si pervenne anzi ad un sicuro aggravarsi delle condizioni sia generali che locali.

Più astenica si era fatta la malata, più vivi e persistenti i dolori all'arto inferiore destro, pressochè impossibilitata la deambulazione e la stazione eretta, più marcata la cefalea e con essa insonnia, inappetenza, ecc.

Anche le alterazioni craniche si erano nel contempo aggravate. Le lacune osteoporotiche, estendendosi ed approfondendosi, avevano finito col fondersi l'un l'altra, circoscrivendo frammenti ed interi dischi ossei resi liberi da ogni connessione ed ampiamente mobilizzati. In questo periodo la palpazione del capo concedeva la percezione di una serie di masse e di avvallamenti, non rigidamente connessi tra loro, tal quale come se si avesse tra mano un sacco di noci.

Fu pertanto a questo punto deciso di iniziare una Röntgenterapia. Fin dalle prime applicazioni, immediatamente, la situazione si rovesciò ed iniziò, netto, cospicuo, progressivo e, fino ad oggi, duraturo miglioramento.

Le successive indagini radiologiche dimostrarono un rapido mutarsi del quadro morboso, intrecciandosi le calcificazioni degli antichi focolai nelle zone irradiate, con la comparsa di lesioni nuove in sedi non ancora trattate. Il fatto che inizialmente si rileva è la riduzione delle immagini lacunari della volta. La prima a cedere è l'ampia lacuna anteriore che era già quasi completamente ricalcificata quando nelle lacune posteriori si rilevava solo regolarizzazione dei margini, prima anfrattuosi, e riduzione del diametro della lacuna. Poi anche qui tuttavia successivamente aumenta l'opacità e nel giro di pochi mesi la ricalcificazione della volta cranica si fa completa tranne che nella sede di demolizione chirurgica. Notevole il fatto che, specie posteriormente, i processi ossificativi presero partenza e rimasero localizzati al tavolato interno che oggi costituisce da solo la volta cranica posteriore.

Pertanto in questa zona la teca cranica risulta di spessore circa 1/3 del normale, appare limitata verso l'esterno da una linea netta, ma ondulata e si raccorda con l'osso normale delle zone non colpite dal processo, a mezzo di una specie di piano inclinato di forte opacità. È questo un modo di guarigione, facilmente apprezzabile dagli annessi radiogrammi, che riteniamo sia qui per la prima volta segnalato, e non privo di interesse.

Era in atto e già avanzata la ricostituzione della volta cranica, quando, preannunziata da modici dolori e dall'accentuarsi dell'esoftalmo specie a destra, appariva una zona di malacia a carico dell'arcata superiore dell'orbita d., che si restringeva d'ampiezza, ed una lacuna in piena ala dello sfenoide sinistro. Irradiate direttamente, anche queste regioni volgono a guarigione, tuttavia con permanente deformità dell'orbita e non pertanto con riduzione dell'esoftalmo. Circa alla stessa epoca comparsa delle due lacune già descritte a carico dell'ileo di destra e loro regressione in seguito ad irradiazione locale. Anche la mandibola si era fatta nel contempo sede di ricalcificazione, con scomparsa delle lacune, ma con ampia retrazione della mandibola stessa, con scomparsa degli angoli, con assottigliamento nel senso della lunghezza. Infine, ultima a comparire e quando già ovunque le alterazioni ossee erano in piena regressione, si verificò una malacia di tutto il basi-post-sfenoide, compresi la sella ed il clivus, per cui l'immagine sellare, prima normale,

non si riesce più in quest'epoca, a delimitare dai seni sfenoidali e dalla fossa cranica posteriore. Irradiata anche questa zona, anch'essa, ultima, si ricalcifica, consolidando e rendendo definitive le intervenute alterazioni. Infatti i seni sfenoidali appaiono notevolmente ridotti per intervenuto cedimento ed il profilo sellare si dimostra altamente deformato per aumento dell'aditus, diminuzione del diametro verticale, e direzione del dorsum sellae verso l'alto e l'indietro. Si ha da tutto ciò una notevole accentuazione della platisbasia che già da qualche mese si era manifestata.

Abbiamo esposto forse troppo a lungo e con troppo dettaglio le modificazioni successive cui questa malata andò incontro, ma ci parve opportuno mettere in evidenza qualche fatto non ancora segnalato, come la forma di guarigione della teca cranica limitata al solo tavolato interno, e qualche altro dato già noto, ma non privo d'interesse, come il costituirsi dell'esoftalmo in coincidenza col deformarsi dell'orbita e la successiva regressione di esso attraverso Röntgen-terapia, malgrado il permanere della deformazione orbitaria.

Infine benchè largamente da tutti confermato, è utile ancora una volta insistere sulla veramente drammatica efficacia della Röntgen-terapia su questo tipo di lesioni; l'esperienza nostra ci porta a confermare in pieno quanto da Sosman (in disaccordo con Cignolini) osservato e cioè che le irradiazioni agiscono come medicazione puramente locale, esclusa ogni loro attività generale. Il decorso di questa nostra malata è talmente eloquente che ci esime da ogni disquisizione; risalta dal complesso netta l'impressione di assistere ad una malattia generale, per nulla nella sua intima essenza modificata dal mezzo terapeutico messo in opera, pur così meravigliosamente efficace: l'effetto del trattamento si limita a provocare la ricalcificazione delle zone direttamente colpite, senza pregiudizio dell'ulteriore evoluzione della malattia in altre sedi. Per mantenere i risultati acquisiti si sono dovute continuare le irradiazioni ad intervalli più o meno ampi fino ad oggi (e cioè per oltre 3 anni) e per quanto le condizioni generali della P. siano al momento attuale eccellenti, talchè si potrebbe quasi parlare di guarigione, permane pur sempre il legittimo sospetto che una volta sospesa ogni terapia si abbia ripresa dei fenomeni morbosi.

Parallelamente al migliorare delle condizioni ossee, vi fu ripresa della cenestesi, delle forze, della capacità alla deambulazione, sia pure con difetto permanente dell'arto destro per difettosa saldatura del femore fratturato, cessazione dei mali di testa, regressione relativa dell'esoftalmo ed in una parola apparente completa guarigione, persistendo tuttavia immutata la sindrome diabetica, sempre efficacemente infrenata dal trattamento pituitrinico e l'amenorrea.

Delle ricerche è interessante ricordare che le lesioni del fondo oculare regredirono completamente. La calcemia rimase relativamente alta, stabilizzandosi sulla cifra di 14 mgr. raggiunta dopo l'intervento sulle paratiroidi; invariatamente alta rimase la fosfatasemia.

Siccome lo studio di questa malata ci ha consentito una vera e propria rassegna di tutto l'arsenale terapeutico a nostra disposizione, è giusto per completezza accennare anche alla terapia chirurgica: in taluni casi fu tentata la rimozione chirurgica delle masse xantomatose, il raschiamento dell'osso malato, l'escisione di tratti di teca cranica colpiti, più o meno radi-

cale toilette operatoria della regione. L'esito di tali interventi fu in tutti i casi costantemente negativo. L'ammalata nostra costituisce anche da questo punto di vista un esempio che non potrebbe essere più tipico: sette interventi chirurgici ebbe a subire la P. (prima di capitare alla nostra osservazione) e non solo il beneficio fu nullo, ma sicuro ne fu il danno: basti ricordare le fistole permanenti residuate agli interventi, le due gravi eresipele sofferte, la persistenza, a ricalcificazione avvenuta attraverso la Röntgenterapia, di una lacuna ossea in sede di avvenuta demolizione.

Non si potrebbe desiderare dimostrazione più completa.

La terza nostra malata fu sottoposta oltrechè a terapie ricostituenti banali, a trattamento con ante-ipofisi e preparati ovarici e follicolari. Un breve periodo fu sufficiente a riattivare in pieno le funzioni mestruali sospese da molti mesi. La Röntgenterapia apportata direttamente sulle sedi colpite provocò rapida ricalcificazione del cranio, più lenta e tardiva del bacino e del femore. Insieme al miglioramento radiologico e di pari passo con esso, cospicuo miglioramento generale, ripresa della normale cenestesi, anzi quasi di un senso di euforia, ripresa del peso fattosi ulteriormente anche eccessivo, ripresa del sonno, del'appetito, della possibilità, sia pur limitata, alla deambulazione. Dopo alquanti mesi per altro, in seguito a caduta e successiva frattura del femore, i dolori ricominciano vivissimi, si instaura un'ampia zona di malacia che ingloba gran parte del bacino e femore, fino a metà diafisi. Le condizioni generali rapidamente decadono. La malata presenta dispnea che si fa sempre più intensa con crisi soffocative, cianosi, ecc. in modo del tutto analogo a quanto è segnalato per i casi, pure ad esito letale, di Hand (1°), di Rowland (1°), di Thompson, ecc., dovendosi però nel caso nostro ricordare la presenza di un cospicuo versamento pleurico colesterinico e di un pressochè totale opacamento del mediastino, assenti l'uno e l'altro nei casi ora accennati.

Peggiorando progressivamente questi fatti, la malata giunge a morte, senza una sintomatologia ben definita, senza grande cachetizzazione e senza che sia possibile affermare il prevalente deficit di un organo piuttosto che dell'altro.

Se vogliamo quindi riassumere quanto ci insegnano i nostri tre casi, vi vediamo rispecchiata ogni possibilità del decorso clinico: forme cronicissime in cui la lesione si fa spontaneamente e definitivamente stazionaria; forme a decorso fattosi ad un certo momento più rapido ed evolventi a guarigione, impossibile affermare se definitiva o meno, attraverso la Röntgenterapia; infine forme irrimediabilmente incamminate, malgrado ogni trattamento, ad un esito infausto.

Dal punto di vista terapeutico la rassegna fatta ci insegna a rivolgerci con fiducia alla Röntgenterapia, mezzo di straordinaria efficacia, per quanto la sua azione si dimostri fino ad un certo punto soltanto sintomatica e certo in ogni caso puramente locale, non potendosi tuttavia escludere possa anche condurre a guarigioni definitive. Tutto il residuo bagaglio terapeutico, sistematicamente provato, si è dimostrato assolutamente inefficace. Unico fra i tentativi logici non espletato e sul quale quindi nulla possiamo riferire, è l'istituzione di una dieta opportuna povera in lipoidi.

Etiologia e patogenesi. — A spiegare il complesso sintomatico fin qui studiato sono state avanzate diverse teorie patogenetiche ed assai meno ve-

ramente etiologiche. I primi osservatori e tra gli altri lo stesso Schüller, Christian e da noi Alberti, colpiti dall'entità delle lesioni infundibulo-ipofisarie, sia clinicamente evidenti, sia risultanti dall'esame radiologico furono portati ad ammettere la primitività di queste lesioni, cui tutte le altre sarebbero condizionate. La denominazione di disostosi ipofisaria alla malattia attribuita, rispecchia tale concetto. Ad esso modo di vedere si accosta Pende quando considera questa forma una endocrino-simpatosi, secondo la sua nomenclatura, e pone a suo substrato anatomico lesioni della regione diencefalo-ipofisaria o diencefalo-pineale.

Ma a tale interpretazione dei fatti (che la intensa partecipazione di questa grande stazione neuro-ghiandolare e soprattutto i pochissimi casi osservati pienamente giustificavano) furono mosse numerose e gravi obiezioni. Particolarmente è d'uopo riconoscere che non è noto fin qui nella patologia nè sperimentale nè clinica dell'ipofisi, pur tanto fiorita, nulla che nemmeno lontanamente ricordi le alterazioni ossee più su ricordate. Più ancora per quanto se ne sa, la regione infundibulo-ipofisaria non ha ingerenza alcuna nella regolazione del metabolismo calcio-fosforico-magnesiaco: questa, secondo dati del resto non ancora pacifici, dovrebbe essere (almeno per il calcio) ricercata più in su, nella regione talamica secondo Condorelli, nella regione ipotalamica secondo K. Rotschild. Ora non solo non è segnalata una particolare compartecipazione di queste regioni al processo morboso in atto, ma anche, per quanto se ne sa dalla patologia sperimentale, alterazioni di queste sedi vanno incontro a facile supplenza funzionale e mai portano comunque a fenomeni di questa entità e di così netta localizzazione.

Ma non sono solo di quest'ordine le difficoltà che si oppongono all'ammissione, sia pur provvisoria, di quest'ipotesi: l'ammettere una genesi ipofisaria al m. di Schüller costringerebbe a rivederne la nosografia ed a tagliarne fuori non poche forme spurie ed incomplete, ai casi tipici tuttavia estremamente simili, delle quali bisognerebbe costruire tante entità a se stanti. Vogliamo accennare particolarmente a quei casi che decorrono senza diabete insipido e più ancora a quelle osservazioni anatomiche, in cui, in accordo col quadro clinico, si trovò piena normalità della regione infundibulo-ipofisaria.

Su questi casi ritorneremo a proposito della diagnostica differenziale, ma per noi la loro appartenenza alla forma di Schüller-Christian non può essere dubbia, e lo dimostrano tra l'altro quei casi (e non ne esiste nella letteratura esempio più tipico del nostro I) in cui la comparsa della sintomatologia ipofisaria fu di anni (6 nella malata nostra) successiva all'istituirsi delle lesioni ossee.

In complesso e senza dilungarci ulteriormente, riteniamo la situazione non possa essere più chiaramente espressa di quanto fa Moreau nella seguente sintetica frase: « la disostosi ipofisaria non è una disostosi di origine ipofisaria, ma bensì una disostosi a sintomatologia ipofisaria o meglio ancora infundibulo-ipofisaria ».

Questi concetti trovano ancora un valido appoggio nella osservazione della malata nostra I, in cui quando già le lesioni craniche erano fra le più cospicue al mondo, quando già era in pieno fiorita la sintomatologia ipofisaria, ancora radiologicamente del tutto integra appariva la sella turcica ed, in genere, la regione della base. Gravi alterazioni distruttive e perma-

nenti deformazioni noi vedemmo solo tardivamente insorgere in questa sede, senza alcun aggravamento della sintomatologia ipofisaria, quando già erano in piena regressione (attraverso Röntgenterapia) le imponenti lesioni della volta cranica. Chi avesse osservata la malata solo in questo stadio, difficilmente si sarebbe difeso dalla suggestione di fare delle alterazioni infundibulo-ipofisarie il centro ed il cardine dell'intero sistema morboso.

La fortunata evenienza di aver potuto seguire la malata per diversi anni fa invece di questi medesimi fatti un forte argomento in opposizione della dottrina ipofisaria.

La teoria traumatica o meccanica concepita in Italia da G. Bianchi, per quanto formulata in opposizione a quella ipofisaria, è ad essa in certa guisa imparentata. Secondo G. Bianchi il fatto primitivo sarebbe la disostosi craniena, alla quale partecipando la base (che di conseguenza viene a perdere la normale sua consistenza) questa si appiattirebbe sotto il peso del cervello, inducendo in patimento l'ipofisi imprigionata in una specie di scatola. Inoltre avrebbe una parte importante quale fattore di compressione la tumefazione e l'ispessimento dell'osso, da taluni AA. segnalati e che trovano più recente conferma nella già ricordata possibilità di addensamenti ed eburneizzazione della base cranica e specie dei seni sfenoidali.

In complesso, secondo questo modo di vedere, il primum movens della sindrome morbosa sarebbe un trauma al capo, successivamente a questo interverrebbero le lesioni malaciche, facilitate nella loro insorgenza e completate, dalla secondaria alterazione della regione infundibulo-ipofisaria, col meccanismo prima ricordato. Questo modo di concepire le cose ha al suo attivo non poche osservazioni cliniche, e taluni fatti di indubbia evidenza; al contrario, ad essa possono formularsi talune obiezioni e particolarmente per quanto riguarda la ammissione di lesioni ossee al seguito di alterazioni ipofisarie, possono formularsi le medesime obiezioni già sollevate riguardo alla teoria ipofisaria pura. D'altra parte ove, per girare la ora ricordata difficoltà, si voglia pensare all'azione diretta del trauma, va osservato che, per quanto le già ricordate osservazioni di Bertolotti tendano ad attribuire alto significato, nella genesi di fatti osteoporotici, a traumatismi anche di non gran momento o di molto precedenti, tuttavia impossibile appare l'ammissione di un meccanismo di questo genere per lesioni di zone craniche lontane da quelle traumatizzate e più ancora del tutto al di fuori del cranio stesso.

Infine, ma a questo argomento vorremo dare minor valore, pare accertato, in talune minuziose osservazioni, la assenza totale di ogni traumatismo.

Tuttavia il modo di vedere di G. Bianchi non può essere accettato o respinto in blocco. Se nella sua integrità esso appare insufficiente a darci ragione dei fatti, non pochi di essi trovano in tali concetti la loro più soddisfacente spiegazione.

Infatti va prima di ogni altra cosa notato che per quanto, come fu detto, vi siano forse dei casi in cui mancò ogni azione traumatizzante, è certo che nella grande maggioranza il trauma vi fu, ben netto e rilevante, e con la sede traumatizzata coincise la sede di, almeno apparente, prima lesione o di maggior cospicuità dei fenomeni morbosi. Ne sono esempio chiarissimo tutte e tre i casi nostri: in tutti e tre il trauma è indiscutibile, indiscutibile la localizzazione morbosa in sede traumatizzata. Si ricordi che dove i traumi

furono multipli, multiple furono le localizzazioni morbose: nel caso nostro III, 2 traumi al capo, 2 corrispondenti formazioni pseudo-cistiche; ad un terzo trauma alla regione perineale succede un'ampia decalcificazione del femore e del bacino. Questo susseguirsi di evenienze morbose è talmente concatenato, talmente regolare (se anche si deve ammettere qualche eccezione), che un rapporto da causa ad effetto non può essere negato, non può supporsi una semplice e banale coincidenza.

Resta però da discutersi con quale meccanismo il trauma venga ad agire: per noi si tratta di un'azione di richiamo, di localizzazione di un processo morboso generale già in atto e su questo nostro modo di vedere torneremo fra breve.

D'altro canto la possibilità, ammessa da G. Bianchi, che le lesioni della sella e della base siano non precedenti, ma conseguenti alla distostosi, è per noi non solo da tenere nel massimo conto, ma da considerare senz'altro come acquisita, almeno per un certo numero di casi: ne è tipico esempio la nostra malata I.

Infine la possibilità che lesioni ipofisarie siano prodotte anche direttamente per trauma ad esempio della volta, col meccanismo col contraccolpo, non è discutibile e lo dimostra all'evidenza l'anamnesi accuratamente raccolta di taluni casi di diabete insipido.

Nel complesso, per noi, nei fatti lumeggiati da G. Bianchi molto indubbiamente vi è di vero e molte delle evenienze accessorie della sindrome di Schüller vi trovano spiegazione; non è viceversa possibile ricercare in questa teoria il primum movens della forma morbosa.

La dottrina infettiva, l'unica veramente eziologica di quelle formulate, che principalmente si preoccupano del meccanismo patogenetico, risale a Thompson. Quest'A. fa notare come spesso l'inizio delle manifestazioni cliniche sia segnato da una forma infettiva e ricorda nelle singole anamnesi, la precedenza di gengiviti, paroliti epidemiche, tubercolosi, morbillo, scarlattina, fatti tonsillari acuti e più spesso cronici, ecc. Inoltre questo A. fa rilevare, a conferma delle sue idee, la frequente leucocitosi dei malati di m. di Schüller. Fino ad un certo punto potrebbe la casistica nostra confermare questi concetti e d'altra parte è nota per numerose osservazioni particolarmente di AA. italiani (il Bertolotti vi ha insistentemente richiamato l'attenzione) la possibilità di rarefazioni ossee ed in ispecie della base cranica per propagazione a questa di fatti infiammatori cronici il più spesso sinusali (seni sfenoidali).

Ma per converso non si può a meno di rilevare che la molteplicità stessa delle forme infettive segnalate, costituisce un argomento in contrario alla dottrina infettiva, mentre il modo estensivo di considerare le cose e la banalità delle forme messa in causa, non può a meno di togliere valore alla coincidenza. Non sarebbe difficile in qualunque altra malattia trovare analoga precedenza di qualcuna delle forme infettive a grande diffusione, e per quanto riguarda la leucocitosi una facile spiegazione può essere trovata nelle frequenti fistolizzazioni e croniche suppurazioni. Infine va ancora ricordato che tutti i tentativi culturali, come dirette osservazioni microscopiche, sia sui tessuti che sul sangue ecc. dettero esito costantemente negativo.

Con tutto ciò non è possibile escludere tassativamente la possibilità di una compartecipazione infettiva alla genesi morbosa, ma si deve dire che

fino ad oggi questa non ha al suo attivo nemmeno un principio di prova.

Il ravvicinamento fatto da qualche AA. (K. Weis ed altri) tra le lesioni dello Schüller e quelle del m. di Paget, (ravvicinamento su cui torneremo a proposito della diagnosi differenziale) non solo urta per la stragrande maggioranza dei casi in gravi difficoltà, ma anche ove, seguendo i ricordati AA., si volesse giungere, e non crediamo sia in alcuna guisa possibile, ad una fusione delle due forme, considerando lo Schüller come un Paget atipico o come un particolare ed obbligato stadio di esso, non si tratterebbe mai di una interpretazione patogenetica e tanto meno etiologica. Si tratterebbe della fusione in unica entità di due malattie altrettanto sconosciute nel loro meccanismo genetico, e pertanto solo di uno sforzo nosografico non esplicativo.

Riteniamo sufficiente quanto fin quì si è detto a dimostrare la inconsistenza delle diverse ipotesi riferite o per lo meno la loro insufficienza. Spetta a Rowland il merito grandissimo di avere segnata una nuova e più proficua strada. Coordinati e chiariti fatti in parte già noti, arricchite le nostre conoscenze di osservazioni originali, potè questo geniale A. fondare su basi veramente granitiche la nuova dottrina dell'origine xantomatosa del m. di Schüller.

L'accordo pressochè universale su tali nuove vedute, l'esserne stato da molti AA. recenti, ampiamente trattato, il non avere noi nessun contributo originale da portare al riguardo, ci esime da un'esposizione di dettaglio.

I dati fondamentali su cui la teoria si appoggia sono: 1) xantomi possono apparire come forma essenziale in individui non diabetici, nè altrimenti colpiti da forme generali; 2) sono descritti casi di xantomatosi con partecipazione ossea (xantomi ossei, per contrapposto ai più comuni xantomi cutanei); 3) sono descritti casi di xantomatosi dei centri nervosi diencefalici, con diabete insipido; 4) devono essere riconosciuti come casi particolari di xantomatosi viscerale le forme di Nieman-Pick e Gaucher e forse anche la idiozia amaurotica di Tay-Sachs; 5) da quando queste nuove nozioni si sono imposte, nella stragrande maggioranza (non tuttavia nella totalità) dei casi di Schüller venuti all'autopsia od in cui furono eseguite biopsie, si constatarono lesioni di tipo xantomatoso, sia in atto, sia allo stadio fibroso.

Questo gruppo di argomenti presenta di per sè tale una forza di convinzione che difficile apparirebbe non ammettere un rapporto da causa ad effetto tra xantomatosi e m. di Schüller.

Il riconoscere tuttavia la natura xantomatosa della malattia non equivale ad averla interamente spiegata nei suoi diversi momenti patogenetici, e ciò senza tener conto dell'etiologia che del tutto sfugge.

Il problema infatti si fonde con quello ancora assai oscuro della xantomatosi, e consente diverse soluzioni. Anche ammessa (e la cosa, fu visto, non è pacifica) l'origine primitiva del tessuto xantomatoso e la sua tendenza ad evolvere verso la fibrosi e riconosciuta attraverso indagini isto-chimiche la natura prevalentemente, se non esclusivamente, colesterinica degli accumuli lipoidei, due fondamentalmente rimangono i modi di concepire il problema e cioè:

1) il fatto primitivo è costituito dalla ipercolesterinemia sulla base a sua volta di una deviazione dalla norma dell'intero metabolismo lipoideo (« gotta lipoidica » di Rowland).

Questo accumulo di colesterina indurrebbe in cronica irritazione le pareti vasali e porterebbe successivamente ad una infiltrazione cellulare perivasale. Frutto di questo stato irritativo cronico sarebbe il formarsi, a spese del reticolo endotelio, e come espressione di reazione all'accumulo colesterinico, delle grandi cellule caratteristiche, infarcite di lipoidi, capaci di fondere in sincizi, con tutte le caratteristiche già accennate; si verrebbe così ad un blocco (per lo meno locale) del sistema reticolo-endotelio, che stimolerebbe la formazione di nuove cellule, essendo quelle bloccate incapaci di adempiere al loro ufficio e di assumere nuova sostanza estranea. Questo stato di cose perdurando e, mano a mano bloccandosi le cellule di nuova formazione, il processo si estende, e si accresce e sviluppa il nodulo xantomatoso. La formazione di questi noduli risulterebbe in sostanza dall'attività compensatoria del sistema reticolo-endotelio (o di determinate sezioni di esso) intesa a liberare il sangue di un eccesso di lipoidi, troppo grande per poter essere bilanciato da una aumentata escrezione (Rowland).

Questo modo di vedere evidentemente riunisce in tutto unico i diversi tipi di reazioni xantomatose che diversificherebbero solo per il territorio reticolo-endoteliale entrato in più vivace attività. Questo modo di vedere apparenta infine le xantomatosi (e quindi il m. di Schüller) con le già ricordate lipoidosi, dalle quali sarebbero separate solo per il diverso tipo del lipoide fondamentale.

A questa teoria due obiezioni fondamentali sono state mosse e cioè: *a*) non in tutti i casi di m. di Schüller vi è ipercolesterinemia (e ad es. mancava in tutti e tre i casi nostri); *b*) non tutte le ipercolesterinemie si accompagnano, a fatti xantomatosi. Nessuna delle due osservazioni ha, per noi, valore assoluto perchè si può obiettare che i casi a colesterinemia normale possono corrispondere a periodi di quiescenza (ma questo per verità non pareva il caso delle malate nostre I e III) e che, per quanto riguarda l'ipercolesterinemia *stabile* (naturalmente le ipercolesterinemie transitorie hanno scarso valore in questo senso), di rado è realmente provata l'assenza di fatti xantomatosi, e ciò perchè in quasi tutti i casi del genere ci si è limitati all'esplorazione cutanea, ma si trascurò l'indagine sistemica dei visceri (specie fegato, milza, ecc.).

Inoltre è possibile che la ipercolesterinemia non sia momento indispensabile, nè da solo sufficiente, ma che abbia maggior valore lo stato fisico in cui la colesterina viene a trovarsi nel sangue, la maggiore o minore stabilità ed il tipo della fase dispersa che essa va a costituire, infine la maggiore o minore tendenza di essa a smescolarsi ed a precipitare. Modo di vedere questo che rientrerebbe bene nel concetto insito nel termine di Rowland di « gotta lipoidea » e che più stretta renderebbe la similitudine tra questi due stati diatesici.

2) Secondo l'altro modo di vedere il fatto lipoidosi passerebbe in certo qual modo in seconda linea, mentre valore primitivo spetterebbe alle alterazioni del sistema reticolo-endotelio. Secondo questa ipotesi la proliferazione esagerata del reticolo-endotelio sarebbe il fatto primitivo, l'accumulo in esso di lipoidi un fatto secondario, di valore patogenetico minimo. Il morbo di Schüller verrebbe così a trosformarsi da una xantomatosi a prevalente sede cranio-ipofisaria, ad una reticolo-endoteliosi con secondaria impregnazione colesterinica. Questo modo di concepire le cose che principalmente si basa

sulla osservazione clinica di Schulz, Wermbter e Puhl, e su poche altre assai meno dimostrative, tenderebbe ad imparentare la malattia di cui stiamo trattando con altro gruppo morboso, e precisamente con l'ampio ed ancora mal definito capitolo delle reticolo-endoteliosi, quali risultano ad es. dal tentativo di classificazione di Cesa-Bianchi.

I due modi di vedere non sono forse nell'assoluto contrasto che può a prima vista apparire (lo dimostra tra l'altro il fatto che, nell'ora ricordato abbozzo di classificazione, Cesa-Bianchi comprende fra le reticolo-endoteliosi in blocco tutte le lipoidosi, e quindi xantelasmi, xantomi, m. di Gaucher ecc.) e non è forse impossibile pensare alla concorrenza di entrambi i fattori, ora l'uno ora l'altro prevalendo. Questo modo unitario di considerare la questione trova appoggio anche nelle dirette osservazioni cliniche ed anatomiche, che mostrano forme di tale diversità tra loro da consigliare a taluni AA. (Moreau) di distinguere nello stesso Schüller-Christian diverse varietà e precisamente: 1) la xantomatosi cranio-ipofisaria pura; 2) la reticolo-endoteliosi granulomatosa iperplastica; 3) le forme a degenerazione neoplastica in cui un tumore maligno (sarcoma, mieloma, ecc.) si associa all'iperplasia xantomatosa.

In complesso per quanto non tutto possa considerarsi chiarito nella genesi del m. di Schüller, è certo che i nuovi concetti da Rowland affermati, hanno portato all'argomento nuova luce ed avviato il problema alla sua integrale soluzione.

Alla luce di queste acquisizioni merita di essere rivista la interpretazione patogenetica di taluni fra i sintomi fondamentali, interpretazione cui del resto già fu accennato.

È intanto interessante notare come l'ammesso meccanismo patogenetico spieghi la grande diversità clinica tra malato e malato e permetta di includere nella medesima forma e sotto la stessa etichetta, casi apparentemente assai disparati. Infatti quando si sia accettata la dipendenza delle singole alterazioni da uno stato diatesico generale, resta in certo qual modo affidato al caso il fiorire dell'uno piuttosto che dell'altro gruppo sintomatico. Se è ammissibile che la malattia abbia delle sedi di predilezione, bisogna, anche per analogia con ogni altro stato diatesico, ammettere che si tratti appunto di localizzazioni predilette, non obbligate, e che pertanto possano in singoli casi fare difetto, come possano in singoli casi essere colpite sedi rare.

A noi pare molto suggestivo interpretare così il significato del trauma, la cui reale concorrenza nella maggior parte dei casi non può essere negata Si potrebbe genericamente pensare che il locus minoris resistentiae creato dal trauma, costituisca sede di elezione per l'attecchimento del fenomeno morboso; meglio forse e più modernamente, potrebbe pensarsi che il trauma venisse ad agire come azione fissatrice di un colloide circolante nell'organismo (la colesterina ed in genere i lipoidi) in modo del tutto analogo a quanto si osserva in patologia sperimentale per colloidi artificialmente introdotti in circolo rispetto a sedi irritate in via fisica, chimica, meccanica, ecc. È giusto sottolineare che, per il verificarsi di tale fenomeno (che da noi va talora col nome di fenomeno di Spagnol), si viene a trovarsi nelle condizioni ideali e cioè azione localizzatrice e presenza in eccesso, in circolo, di un colloide elettro-negativo. Secondo questo modo di vedere l'efficacia del trauma resterebbe limitata all'azione esclusivamente localizzatrice e rivelatrice di uno stato diatesico già costituito.

Nello stesso ordine di fatti potrebbe trovare spiegazione la pleurite colesterinica e non solo forse quella che complica il m. di Schüller (di cui il nostro caso III è l'unico rappresentante) ma anche la forma, per così dire, idiopatica.

Questa oscura e rara evenienza è segnalata per lo più in corso di croniche lesioni pleuriche, in genere di natura tubercolare. Ma pochissimo si sa sul metabolismo lipoideo di questi malati, niente sulla eventuale presenza in essi di fatti xantomatosi cutanei, viscerali od altro, niente sulla partecipazione al processo del sistema osseo, ecc. Abbiamo già detto come sembri a noi possa essere proficuo il riprendere in istudio questi malati seguendo tali direttive. Comunque e per concludere non appare eccessivamente azzardata la supposizione che un cronico processo infiammatorio pleurico, insorgente in soggetto in stato di « gotta lipoidea » più o meno asintomatica, costituisca un richiamo in sito, col meccanismo già supposto, e che pertanto il versamento venga ad assumere le caratteristiche della pleurite colesterinica. Questa, che non è che un'ipotesi di lavoro, in via teorica almeno, non urta contro nessuna reale difficoltà, non solo per il m. di Schüller, ma forse nemmeno per i casi di pleurite colesterinica isolatamente insorgenti.

Non è escluso che una genesi di questo tipo, mista infettiva od infiammatoria od altro, e ad un tempo lipoidea, possano riconoscere talune altre localizzazioni e per esempio quella fibrosi diffusa polmonare, talora pura, talora a caratteri misti fibrosi e xantomatosi, di cui già fu parlato, e di cui spesso è così difficile escludere la natura tubercolare.

Con questi concetti il gruppo di sintomi infundibulo-ipofisari diventa di facile interpretazione sia che debba considerarsi questa sede come zona di elezione di accumuli lipoidei, (e si potrebbe anche qui seguendo Thompson supporre, nello stesso ordine di idee, una parte ad infezioni sinusali o dell'alto faringe) sia che, secondo i concetti propugnati da G. Bianchi, il rammollimento osseo e successivo cedimento della base cranica inducano in patimento questa zona. L'uno e l'altro meccanismo patogenetico verosimilmente si verificano in singoli casi o intimamente collaborano alla produzione dei sintomi.

Egualmente ancora l'esoftalmo riconosce la propria causa con quasi sicurezza talora nell'accumulo xantomatoso retro-orbitario, talora nel cedimento osseo della volta orbitaria, talora nell'uno e nell'altro fatto insieme. Infine è interessante notare che, così considerate le cose, molti sintomi eccezionali si chiarificano nel loro meccanismo, senza bisogno di uscire dal quadro morboso così delineato. Val la pena di ricordare taluni sintomi relativamente anormali della nostra malata I, su cui abbiamo già insistito, e particolarmente le non usuali (almeno come entità) alterazioni dei valori ematici del calcio, fosforo e magnesio. Abbiamo già visto come in questa malata — unica nella lettura — furono constatate a ridosso delle paratiroidi alterazioni tali da doversi con ogni probabilità ascrivere a fenomeni xantomatosi. Non è inverosimile l'ipotesi che un secondario risentimento paratiroideo avesse contribuito alla sintomatologia. E nemmeno è inverosimile pensare che una evenienza di questo genere non sia esclusiva al caso nostro, ma possa costituire una complicanza relativamente frequente e di non piccolo momento nel delineare il quadro clinico. Lo studio particolareggiato delle paratiroidi — che,

strano a dirsi, è stato fin quì del tutto trascurato — si impone per i casi che in avvenire si presenteranno al tavolo anatomico.

Diagnostica differenziale e limiti della forma. — Abbiamo riservato all'ultimo paragrafo, anzichè porla in principio, come usualmente si fa, la discussione diagnostica circa i nostri casi, e lo studio della legittimità o meno della loro ascrizione alla malattia di cui abbiamo trattato. Questa disposizione ci parve opportuno adottare, perchè, poco convinti dei limiti alla malattia assegnati e della sua sistematizzazione, possiamo così discuterne sulla base dell'insieme dei fatti esposti.

Per quanto concerne il caso nostro I ogni diagnosi differenziale apparirebbe superflua e pleonastica; la malata riproduce in pieno il più tipico quadro del m. di Schüller: caratteristica osteoporosi cranica e di altri segmenti dello scheletro, esoftalmo, diabete insipido, obesità forse di tipo ipofisario, amenorrea, deficienza di sviluppo somatico, reperti istologici se non caratteristici certo molto suggestivi, cronicità della forma, sensibilità al trattamento Röntgen ecc. Ce n'è, ci sembra, più che a sufficienza per porre diagnosi diretta.

Non altrettanto può dirsi per i casi II e III: indispensabile appare per essi discutere di non poche altre possibilità morbose.

Per quanto riguarda la nostra malata II, la nessuna partecipazione delle condizioni generali alla sindrome morbosa, l'assoluta fissità del quadro radiologico osseo attraverso molti anni (almeno 8) automaticamente ci inducono ad escludere un gruppo importante di affezioni e particolarmente in blocco tutti i tumori maligni, che viceversa dovranno essere convenientemente discussi a proposito della malata III. In blocco con le neoplasie maligne, per ragioni analoghe e per altre intuitive, possono scartarsi dalla discussione la rara evenienza di mielomi multipli (malattia di Kaller-Bozzolo) e quella di un cloroma di qualsiasi tipo.

Dei tumori benigni ben pochi possono, con gli esposti caratteri e sede, venire utilmente in discussione: inutile parlare della cisti sebacea, che dà netta prominenza sui tessuti circostanti e che mai arriva a perforare il tavolato osseo. Difficile ammettere la cisti dermoide del cranio, malattia ad insorgenza quasi esclusiva della primissima infanzia, quasi sempre mediana e non laterale come nel caso nostro, che, situata anteriormente od anterolateralmente, quasi mai giunge a perforare entrambi i tavolati ossei. A ciò si deve aggiungere che, per quanto benigna, per lo più attraverso gli anni la neoplasia tende ad ingrandire, e che infine assolutamente non spiegabili resterebbero le piccole aree di rarefazione ossea poste al di fuori della lacuna principale.

Un accenno meritano le osteiti specifiche luetiche, tubercolari e forse anche actinomicotiche. In realtà si tratta più di esclusione scolastica che di vero e proprio bisogno diagnostico.

La sifilide ossea per quanto possa nella sua forma gommosa dar luogo a vere e proprie lacune della teca cranica, raramente però dell'ampiezza di quella osservata, per quanto possa dare alle regioni circostanti un aspetto spugnoso, a nido di vermi, si presenta tuttavia nel suo insieme con caratteri propri, non confondibile coll'aspetto radiologico studiato. Infatti i limiti della lacuna anzichè netti, appaiono, nella lue, sfumati ed indefiniti, e d'altra

parte il centro della lacuna stessa è assai più trasparente ancora di quanto non si osservi nel m. di Schüller in genere e nella malata nostra in ispecie: bisogna ricordare che la lue distrugge veramente l'osso, mentre nella forma di cui stiamo trattando si verifica un'osteoporosi, ma per quanto decalcificato, l'osso pur sempre sussiste. E tutto ciò senza tener conto della negatività della R. W. sul sangue e sul liquor, dell'assenza di ogni altra stigmata luetica, e di ogni ragione clinica che possa alla lue far pensare, dell'assoluta e già ricordata fissità del quadro radiologico.

L'ipotesi tubercolare non merita maggiore attenzione: per quanto si diano, ma specie nella prima infanzia e sempre con rarità, forme tubercolari localizzate alla volta cranica e perforanti, le cui immagini radiologiche possono alquanto avvicinarsi a quella in istudio, tuttavia non manca si può dire mai in questi casi la contemporanea presenza di un ascesso freddo ben avvertibile alla palpazione, non manca nel corso degli anni una evoluzione qualsiasi verso il progresso o verso la guarigione, non manca infine per lo più un andamento febbrile o sub febbrile ed un più o meno cospicuo risentimento dello stato generale, oltre ai segni di impregnazione specifica ecc. Di tutto ciò nulla nel caso nostro. E così infine per la actinomicosi è sufficiente il ricordarla; chè sede del processo, stazionarietà, ecc. sono argomenti sufficienti ad escluderla.

Anche il m. di Paget nella sua forma tipica è evidentemente fuori discussione. Se però sotto la denominazione di m. di Paget si vogliono includere anche quegli aspetti radiologici dallo Schüller riuniti sotto il nome di « osteoporosi circoscritta del cranio » (K. Weiss, Meyer-Börstel ed altri) allora naturalmente la diagnosi differenziale non può più essere intuitiva: ma di tale evenienza morbosa preferiamo parlare a sè e lo faremo per esteso più oltre. Per il momento circa la diagnosi di m. di Paget ci limitiamo ad osservare che lo scheletro sistematicamente indagato, non mostrava alcuna lesione di tipo pagetico, e che l'età giovanile della P. è in netto contrasto con tale evenienza morbosa.

Un ragionamento analogo può essere fatto per l'osteite fibroso-cistica generalizzata o m. di Recklinghausen. Nella sua forma classica basta l'attributo di « generalizzata » che ne accompagna il nome a perentoriamente escluderla. Ma anche nelle rare forme di m. di R. localizzato e a sede cranica (facciamo però astrazione da quei casi, come il già ricordato di Leri, che per noi costituiscono dei semplici errori diagnostici, e che probabilmente sono da identificarsi per l'appunto col m. di Schüller) l'aspetto radiologico è ben diverso da quello della nostra P. Non manca si può dire mai l'aspetto cistico delle zone di aumentata trasparenza, e così di regola è constatabile in corrispondenza della regione colpita, (quando questa, come nella nostra malata, è aggredibile), una salienza di consistenza ossea, che corrisponde appunto alla formazione cistica. Anche qui però se si voglia, come da taluni AA. si sostiene, togliere al m. di R. ogni fisonomia propria, e considerare l'osteite fibrosa non patognomonica di nessuna lesione, ma semplice reazione ossea a stimoli svariati (il che fino ad un certo punto può essere giusto) e giungere fino a fondere in unica entità — le malattie metaplastiche — Paget, Recklinghausen, leontiasi ossea ed osteomalacia, allora ben inteso risorgono le difficoltà già prima ricordate e dovremo ripetere identiche le già formulate riserve.

Ma (a parte che dal punto di vista strettamente diagnostico differenziale da tutto ciò potremmo fare completa astrazione) questo modo di vedere ci sembra assolutamente ingiustificato e destinato ad oscurare non poche delle nozioni faticosamente acquisite. Non sarà superfluo ricordare il modo di vedere dal Bertolotti recisamente e da anni sostenuto, e cioè che sia assolutamente erroneo il voler fondare la diagnosi esclusivamente su criteri di pura morfologia sia istologica che radiologica. Le possibilità di riposta di ogni tessuto ed in particolare dell'osso non sono infinite, ma anzi assai limitate qualunque ne sia la causa provocatrice, d'onde possibilità di aspetti estremamente simili per malattie profondamente diverse, possibilità a mo' d'esempio, secondo Meda, di « pagetizzazione » di osteiti fibroso-cistiche a lento decorso o secondo Liévre di « rimaneggiamento pagetoide » negli stessi casi.

Questo modo di vedere noi incondizionatamente sottoscriviamo: il voler giudicare in base alla sola morfologia sarebbe nè più nè meno che voler riunire in una sola forma morbosa tutti i granulomi siano essi tubercolari, luetici o soltanto da corpi estranei, per la loro indubitabile similitudine esteriore. Ben a ragione quindi il Bertolotti sostiene il criterio dinamico-clinico nel giudizio delle forme, e non v'è dubbio che poche malattie hanno fisonomia e decorso più profondamente diverso che non il Paget e il Recklinghausen.

A ciò si aggiunga ancora, e lo abbiamo rilevato di recente in altro nostro studio, che si conosce oggi con assoluta sicurezza il momento patogenetico del m. di R. nella esistenza di un adenoma paratiroideo o per lo meno di una iperplasia con iperfunzione del tessuto paratiroideo.

Malgrado qualche isolata affermazione contraria, nulla di simile si può dire per il Paget. È indiscutibile il fatto che mentre in pochi anni la letteratura ha registrato parecchie decine di casi di m. di R. curati chirurgicamente, con reperto di adenoma, e, in seguito a sua ablazione stabilmente guariti, non se ne conosce invece forse nemmeno uno, fra i non pochi operati, che abbiano avuto reperto ed esito anche soltanto comparabile, nel campo del tanto più frequente m. di Paget. È questo un argomento, a nostro modo di vedere, di valore assolutamente decisivo.

Chiudendo questa parentesi e ritornando alla nostra malata, malgrado la possibilità in rari casi di qualche similitudine esteriore, non meritano discussione nè l'osteomalacia, nè la craniotabe rachitica. Una parola viceversa deve essere ancora dedicata alla osteopsatirosi: è possibile che la forma volga a guarigione; è possibile che in questi casi permanga, a volte anche per tutta la vita, a stigmate della sofferta malattia, una lacuna ossea (e particolarmente della volta cranica) non provocatrice di particolari disturbi; è possibile il permanere indefinito di deiescenza delle suture (Stilling; Knaggs, ecc.). Ma quì terminano le similitudini, per quanto esse possano essere suggestive; a parte anche che le deiescenze craniche sogliono in questi casi accompagnarsi a deformazioni e protuberanze craniche ad aspetto idrocefalico, nel caso nostro assenti, è inammissibile che il decorso di una malattia di questo genere sia stato nell'infanzia assolutamente inavvertito; è inammissibile il non constatare oggi il caratteristico colorito bleu delle sclerotiche, nè l'esito di sofferte fratture, ecc.

E ancora a ricordare, solo per escluderla, la forma alla cui nitida dimostrazione tanto contribuirono gli AA. italiani e specie il Bertolotti: ossia

quella osteoporosi di vicinanza da infezioni croniche sinusali e specie dei seni sfenoidali e dei labirinti etmoidali; si conosce la possibilità che tali lesioni craniche provochino rarefazione delle pareti ossee limitanti, capaci di estendersi in modo anche notevole. Basta tener presente però la assoluta integrità clinica e radiologica dei seni nella nostra malata e la assoluta integrità della base perchè di questa evenienza possa qui essere fatta astrazione.

Resta per ultimo da affrontare il quesito se il trauma dalla malata sofferto possa essere stato occasionatore della lesione in questione. Il Bertolotti attribuisce una importanza assai grande alla precedenza di traumi anche intercorsi anni prima, anche apparentemente di modesta entità, nella genesi di cospicue lesioni craniche. Quest'A. si basa sul concetto che qualsiasi offesa venga a colpire la rete simpatica periarteriosa provochi sempre una dilatazione vasale attiva, che condurrebbe inizialmente ad una decalcificazione cui seguirebbe poi un processo di osteosi reattiva. Quest'offesa al simpatico periarterioso potrebbe originare da una lesione dei seni cranio-facciali e dar ragione così delle disostosi di origini sinusali di cui già fu accennato, potrebbe essere rappresentata da un trauma occasionale. Sostiene il Bertolotti che il trauma agendo nei modi più diversi può produrre delle lesioni fissurali della vitrea o delle vere fratture, o delle soluzioni di continuo attraverso deiescenze dei recessi pneumatici, portando la mucosa antrale a contatto delle meningi periostali. Questo potrebbe essere lo spunto della perturbazione vasomotoria e della conseguente osteosi reattiva che si svolgerebbe poi con ritmo lentissimo attraverso il tempo causando fenomeni tardivi, rilevabili anche dopo molti anni.

Fin qui la concezione del Bertolotti, esposta, quasi con le Sue stesse parole. Per restare a quello che è il caso nostro, va messo in rilievo che tali lesioni traumatiche a distanza, sono per lo più basilari e generalmente a ridosso dei seni ed anche spesso di seni malati: condizioni tutte che vengono a mancare nel caso nostro. D'altro lato della evenienza dal Bertolotti segnalata, si ha fino ad ora una così scarsa ed incerta casistica, che è molto difficile stabilire l'aspetto clinico radiologico di queste lesioni. Tuttavia vien fatto di pensare che le piccole aree di decalcificazione disseminate un pò dovunque nella volta cranica, al di fuori della lacuna principale e lontane dalla sede colpita, malamente possono rientrare in questa spiegazione; e d'altro canto ancora parrebbe assai lungo il tempo intercorso da oggi al sofferto trauma e strano anche parrebbe che per anni ed anni questa lesione sia rimasta assolutamente stazionaria.

Questo insieme di fatti e la constatazione di altri fenomeni (ipertensione del liquor, deiescenza delle suture) male inquadrabili in questa diagnosi, ce la fanno apparire assai poco verosimile.

Prima di concludere deve essere ancora ricordato un fattore della più cospicua importanza, il diabete insipido, fin quì lasciato in disparte nella discussione delle diverse possibilità diagnostiche. Ora è evidente la necessità, a meno di voler ammettere due malattie distinte, per mero caso coincidenti nel medesimo soggetto, di riunire in un unico quadro la duplice sintomatologia riscontrata. Da ciò l'opportunità di considerare quali delle forme discusse possano abbinarsi a disturbi della diuresi.

In qualche malato, più che raro, eccezionale, si vide in corso di un Paget e anche di un Recklinghausen instaurarsi una forma diabetica. Ma la giu-

stificazione di tale coincidenza poteva essere trovata in alterazioni della regione sellare, nei singoli casi particolarmente cospicue e viceversa nella malata nostra, lo si è visto, totalmente assenti. Anche un trauma può essere occasionatore di un diabete insipido, ma non ad anni di distanza, e sarebbe veramente senza esempio che una percossa apparentemente non grave e che attraverso i documenti radiologici odierni non sembra abbia provocato fratture od altro, avesse viceversa indotto dopo parecchi anni il complesso quadro clinico osservato.

In complesso l'introdurre, come è d'obbligo, l'elemento diabete insipido nella discussione diagnostica, ci sembra valga a vieppiù allontanarci dalle diagnosi discusse, e vieppiù avvicinarci a quella supposta.

Non vogliamo dire con ciò che tutto quadri con tale diagnosi; abbiamo anzi noi stessi nel corso dell'esposizione segnalata l'assenza di numerosi sintomi fra i più classici e costanti del m. di Schüller. Il potere o no far rientrare il caso nostro in tale malattia, dipende particolarmente dall'estensione che alla forma stessa si vuol dare e dei limiti nei quali si vuole circoscriverla. Questo punto essenziale troverà trattazione più oltre, dopo che saranno state prese in esame le possibilità diagnostiche dell'ultimo caso.

Sono quì fuori causa, al contrario che nella II malata, le forme di neoplasia benigna: troppo rapida fu l'evoluzione, troppo generalizzata la forma. Egualmente possiamo ritenere fuori causa per gli stessi motivi che nell'altro caso, ma quì a più forte ragione, le lesioni traumatiche, i risentimenti di origine sinusale, la tubercolosi, la lue, l'osteopsatirosi ecc. In fondo anche la diagnosi di Paget, Recklinghausen, ed osteomalacia, per quanto meno lontane delle ora ricordate dal caso in discussione, possono senz'altro essere negate: quanto si è visto della storia, obbiettività e decorso morboso di questa malata, quanto già si è detto circa la patologia di tali forme, consentono di escluderle con tranquillità dal novero delle ipotesi logiche, senza inutile sacrificio di tempo e spazio.

Una sola possibilità in sostanza, oltre a quella da noi supposta, merita di essere presa in seria considerazione ed è questa l'eventualità di neoplasie maligne.

Il cloroma che può talora assumere aspetto non molto diverso dal m. di Schüller per la possibile coincidenza di ampie lacune ossee e di esoftalmo (dovuto a noduli orbitari), per la predilezione sua per la volta cranica e per l'arcata orbitaria, è nel caso nostro fuori discussione. Depongono in questo senso l'età della P. (la malattia è quasi esclusiva dell'infanzia), l'aspetto ed il contenuto siero-ematico delle bozze craniche, la normalità dell'esame del sangue, la lunga durata della forma, per non breve tempo con persistenza di buone condizioni generali, la mancata anemizzazione ecc. Egualmente non merita discussione la malattia di Kaller-Bozzolo: se i mielomi multipli quando sono a localizzazione cranica possono, con le numerose piccole lacune cui danno luogo, simulare l'aspetto iniziale « roso dalle tarme » del m. di Sch. essi non giungono mai a dare le ampie lacune osservate nella nostra malata. E ciò senza tener conto del carattere vivamente doloroso delle lesioni mielomatose, della rapidità di evoluzione, della quasi costante presenza in essa forma dell'albumina di Bence-Jones.

Fra i rari tumori primitivi del cranio è particolarmente da prendere in considerazione il sarcoma, esso pure per altro sicuramente fuori causa, oltre-

chè per l'abituale sua rapidità di evoluzione, particolarmente per il fatto che esso induce nel cranio un'unica lesione ed un'unica lacuna, non mai come nella malata nostra, molteplici zone osteoporotiche.

La possibilità su cui viene naturale di maggiormente soffermarsi è quella di tumore maligno d'altra sede a multiple metastasi, ed a questa diagnosi si viene condotti quasi spontaneamente per l'affermata precedenza di una neoplasia mammaria. Tuttavia noi siamo recisamente convinti che così non fosse: a parte le riserve già formulate circa la natura del nodulo mammario, a parte l'aspetto radiologico, per molti lati profondamente discordante con quello abituale nelle metastasi cancerose, è sopratutto sul criterio del decorso e dell'intero quadro clinico che noi ci appoggiamo per escludere tale diagnosi. Già nei primi radiogrammi si vedevano lesioni di una così impressionante grandiosità, che, se di natura neoplastica, avrebbero dovuto rappresentare l'immagine di una vera tempesta di metastasi, troppo verosimilmente non limitata al solo cranio, ma diffusa anche ad altre sedi non indagate. Tuttavia la malata si manteneva allora in eccellenti condizioni generali, non anemizzata, non decaduta come forze, non gravemente sofferente. Dal momento di queste prime e già così imponenti constatazioni, decorsero oltre 2 anni; evidentemente troppo per una carcinosi già di tale entità e diffusione. Alla Röntgenterapia la malata si dimostrò fin dall'inizio sensibilissima e le lacune craniene rapidamente si riossificarono pressochè integralmente, come non si suole vedere in multiple neoplasie metastatiche. Parallelamente a questa miglioria cranica le condizioni generali ripresero e rifiorirono in modo veramente eccezionale, portando la P. ad un peso notevolmente superiore al suo abituale e ciò, si noti bene, mentre non era stata ancora irradiata la regione del bacino dove persistevano le immagini lacunari, che avrebbero dovuto essere interpretate come altre metastasi tutt'ora in attività. Le condizioni generali erano ancora ottime ad un anno e mezzo di distanza dalle constatazioni riferite e solo in seguito precipitarono e progressivamente aggravandosi, portarono all'esito. È evidente che non così si comporta una carcinosi a così grande diffusione.

Altri dati devono essere ricordati: abbiamo accennato alla pleurite colesterinica. Benchè questa complicazione sia per la prima volta segnalata in un m. di Sch., tuttavia ad essa, ci sembra giusto dare un peso diagnostico non indifferente: mentre la comparsa di tale peculiare versamento ben si collega e si inquadra nella diagnosi di lipoidosi, di qualunque altra natura fosse giudicata la malattia fondamentale, bisognerebbe ammettere che un quadro morboso, comunque assai singolare e fuori dell'usuale, quale fu quello della P. nostra, coincidesse incidentalmente con un'altra forma, pure estremamente rara ed eccezionale quale la pleurite colesterinica. Ci sembrerebbe veramente di fare troppo posto al caso.

Anche la sicura susseguenza di cospicui e permanenti tumori cranici ad ogni trauma (2 ve ne furono e 2 furono le masse formatesi in sede) si spiega assai difficilmente con l'ipotesi neoplastica, che anche malamente quadra con la successiva stazionarietà di tali masse, col loro contenuto siero-ematico, colla non invasione della cute, che fu sempre assolutamente rispettata.

E non vogliamo accennare all'amenorrea perchè passibile di troppe interpretazioni, alla transitoria poliuria perchè troppo fugace, ai disturbi re-

spiratori perchè essi pure passibili di varie spiegazioni ecc., tutti segni che nella diagnosi supposta, troverebero facile comprensione.

Per riassumere quindi crediamo per questo caso come per il precedente di aver raggiunto la sicurezza che la diagnosi esatta non poteva essere ricercata in nessuna delle forme passate in rassegna, mentre non ci sovvengono altre ipotesi logiche.

Questo non vuole ancora dire debba perciò solo trattarsi di m. di Sch.; il lavoro negativo, il lavoro di esclusione di altre possibilità, non è mai sufficiente a consentire una affermazione: è sempre indispensabile il poter suffragare questa di reperti diretti. Ora è fuori dubbio, che se si debba porre la diagnosi di m. di Sch. sono casi estremamente atipici quelli che abbiamo descritti. Abbiamo visto tuttavia che nessuna delle singolarità nelle nostre malate osservate, nessuno dei segni mancanti, ha di per sè peso tale da far escludere la diagnosi, di più ancora che nessuno è senza precedenti di diretta analogia nella letteratura. Tuttavia il coincidere di numerose eccezioni nello stesso caso, indubitabilmente costituisce un argomento contrario di non disprezzabile peso. Il potere o meno riunire sotto la stessa etichetta i casi descritti, dipende prevalentemente dalla estensione e dai limiti che alla forma si intendono segnare.

Chi ci ha seguiti fin quì avrà notato che nella discussione diagnostica non fu ricordata una possibilità che tuttavia non manca di argomenti a suo favore: vogliamo alludere alla osteoporosi circoscritta del cranio.

Nel 1929 lo Schüller (lo stesso A. al cui nome è legato il quadro della malattia di cui trattiamo) descrisse con questo termine una serie di casi (5) in cui si notavano, specie alla volta cranica, ampie lacune con aspetto radiologico assai simile, anzi del tutto indistinguibile da quelle che si osservano nella disostosi ipofisaria. Questa nuova entità fu da parecchi AA. accettata e la letteratura si è già arricchita di non pochi casi del genere: anzi il loro numero è stato in breve tempo così elevato da concedere la illazione che questa 2ª malattia dallo Schüller descritta, sia notevolmente più frequente della 1ª. La questione merita di essere vista con un po' di dettaglio.

Si tratta di una malattia vera e propria, a sua propria fisonomia clinica? Dalla descrizione (brevissima del resto) che lo Schüller ne dà, non si direbbe: l'A. infatti comprende nella nuova entità 5 casi (di cui la maggioranza non direttamente osservati) non per altro imparentati fra loro, che per la constatazione radiologica di lacune craniche in tutto e per tutto indistinguibili da quelle osservabili nella malattia di Sch.-Chris. Nessun altro punto di contatto lega questi malati, che anzi tutto tende a profondamente separare l'uno dall'altro. Infatti di essi, 2 erano affetti da neoplasie maligne (sarcoma in un caso e carcinoma nell'altro) e le lesioni craniche corrispondevano a metastasi; il decorso della forma fu quello usuale ed i malati vennero a morte in pochi mesi.

Al contrario uno di questi malati si riteneva uomo completamente sano e singolarmente robusto (si trattava di un boxeur di professione) e solo casualmente fu constatato l'abnorme reperto radiografico cranico cui non corrispondeva alcuna sintomatologia. Infine gli ultimi due malati soffrivano di viva cefalea, uno con nausee e vomito, l'altro con crampi, fatti paretici, crisi epilettiformi, ecc.

Bastano questi pochi cenni a dimostrare come difficilmente si possa riunire in un unico gruppo dei malati di questi più eterogenei: bisogna concluderne (benchè dalla lettura del testo si riceva l'opposta impressione) che col nome di osteoporosi circoscritta, lo Schüller non intedeva isolare una nuova entità morbosa, ma semplicemente indicare un aspetto morfologico-radiologico comune a diverse malattie ed in sè stesso non frequente. Se le cose debbono essere intese così, questa nuova nomenclatura non ci porta nè indietro nè avanti nella reale conoscenza delle cose e, dato che il quadro radiologico è nei due casi, lo ripetiamo ancora, indistinguibile, bisognerebbe allora far rientrare la disostosi ipofisaria come caso particolare della osteoporosi circoscritta. Però con tutto il rispetto per l'illustre Radiologo di Vienna, dobbiamo dire che non riteniamo Egli abbia fatto opera utile nel riunire casi così disparati sotto un'unica denominazione: qualunque sia stata la sua intenzione, è certo che essa ha portato una confusione notevole.

Gli AA. successivi infatti hanno descritto casi, lo ripetiamo, abbastanza numerosi di osteoporosi circoscritta del cranio, senza sforzarsi di spingere più oltre l'indagine diagnostica, soddisfatti della etichetta posta ai loro malati, e, sembra, per lo più convinti di avere con essa indicata una vera e propria malattia. In pratica i malati riuniti in questa nuova apparente entità sono tra loro assai più omogenei dei primi di Schüller: si tratta di soggetti che talora in perfetto o quasi perfetto benessere, talora presentando sintomatologia emicranica o cefalalgica, più o meno viva, e qualche volta una più o meno sfumata sintomatologia nervosa generale, dimostrano all'esame radiologico le ampie lacune craniche più volte ricordate e descritte. Tali lacune durante il successivo periodo di osservazione (in nessun caso molto lungo) si dimostravano o del tutto stazionarie, come (diabete insipido a parte) nella malata nostra II, o evolventi in modo assai lento e certo assai più benigno di quanto si soglia verificare nei casi classici di m. di Schüller-Christian. Caratteristica di queste alterazioni sarebbe l'assenza dei sintomi all'altra forma concomitanti (esoftalmo, diabete insipido, ecc.). È evidente che è troppo poco per fare di questa casistica una entità morbosa, troppo poco per staccarli dalla forma di cui trattiamo. Il curioso si è che malgrado le evidenti ed innegabili analogie fra le due malattie (ammessa la loro duplicità) nessun AA. tratta esplicitamente dei criteri di diagnosi differenziale.

Noi dopo aver ricercato accuratamente e pazientemente tali criteri su pressochè tutte le pubblicazioni originali, dobbiamo confessare di non essere giunti a formarci una opinione al riguardo e che al giorno d'oggi saremmo estremamente imbarazzati se tale differenziazione dovessimo compiere.

In Italia, Rietti e Zaccaria descrissero in modo particolarmente accurato un caso di tal genere sotto il nome di osteoporosi circoscritta del cranio, e la genuinità della diagnosi fu accettata, sulla scorta dei documenti radiografici, dallo stesso Schüller. Ora, in occasione di un Congresso, sorse una discussione fra Zaccaria e Palmieri, supponendo quest'ultimo dovesse attribuirsi il caso ad una lipoidosi di Schüller. Questa discussione continuata poi in una dotta ed interessante polemica, abbiamo seguita con particolare attenzione, ma nemmeno in essa abbiamo trovato alcun elemento valevole per la diagnosi differenziale.

Non possiamo esimerci dal passare in rassegna le fondamentali similitudini e differenze fra le due supposte malattie.

Dal punto di vista della radiologia cranica, nessun dato differenziale è rilevabile: lo riconosce lo stesso Zaccaria nella già ricordata polemica. Bisogna quindi rivolgerci non più alla lesione fondamentale, ma ai dati collaterali: mancanza del diabete insipido. Ma abbiamo già visto che il dato può mancare e manca in realtà in casi non rari, mancava tra gli altri in uno dei malati che Schüller stesso attribuì alla Sua disostosi ipofisaria. Lo stesso può dirsi per l'esoftalmo, ancora più frequentemente assente, per il nanismo relativamente raro e sempre assente quando la malattia debutti negli adulti, e così per ogni altro sintoma, come abbiamo già visto nelle pagine precedenti. Ma v'ha di più e cioè che non si tien conto del lunghissimo decorso della malattia e della possibilità che essa forma presenta di completarsi solo attraverso anni di decorso. La malata nostra I, che è oggi quanto di più tipico e classico si possa desiderare, vero paradigma della disostosi ipofisaria, per ben 6 anni (almeno) non presentò diabete insipido, non esoftalmo e nessun altro sintoma che non fossero le lesioni della teca cranica. Chi avesse diagnosticato allora, coi criteri odierni, tale malata, non avrebbe potuto porre altra diagnosi che quella di osteoporosi circoscritta; e si sarebbe così assistito all'assurdo di una osteoporosi circoscritta che nel suo decorso ulteriore si trasfora in disostosi ipofisaria. Ed ancora non si tiene conto in queste discriminazioni della possibile e nemmeno rara (l'abbiamo visto) spontanea regressione totale o parziale di uno o dell'altro sintoma, sino alla completa spontanea guarigione della malattia; non si tiene conto del possibile suo indefinito arresto. Ed in relazione con tali possibili fortunate evenienze, dobbiamo ancora ricordare che il mezzo di unica e veramente notevole efficacia terapeutica di cui disponiamo in queste forme — la Röntgenterapia — si dimostra egualmente attiva negli uni come negli altri casi.

Noi in complesso riteniamo che la diagnosi tra le due forme sia clinicamente assolutamente infattibile. Si dice per altro da taluni AA., che se anche le difficoltà diagnostiche possono essere grandi, la differenza tra le due malattie è profonda e sostanziale giacchè l'una è una lipoidosi, l'altra una forma ad ignota etiologia. Va bene, ma su quali criteri si deve giudicare se vi è o meno una lipoidosi? Sulla colesterina e grassi del sangue forse? Ma se sono forse più i casi (e lo insegnano le nostre malate) in cui tali valori sono normali!

Non rimane allora più che una sola corda al nostro arco; l'esame biopsico o, post mortem, l'autopsia completa. A parte che evidentemente in queste condizioni le possibilità diagnostiche sono estremamente ridotte e che tutte le diagnosi poste dovrebbero allora essere rivedute, solo una minoranza essendo corredata di reperti istologici, a parte tutto ciò, si può realmente ottenere dalla istologia un responso definitivo?

Abbiamo veduto come caratteristica della disostosi ipofisaria debba essere ritenuta la constatazione dell'inconfondibile tessuto xantomatoso, ma abbiamo visto come l'evoluzione normale di questo tessuto sia verso la fibrosi, come non sia rara, specie in lesioni antiche e quiescenti, il non trovare più traccia di quello che doveva essere il tessuto originario. Valga d'esempio il caso di Alberti, uno dei casi classici di questa forma, dei più completi e sicuri, in cui una biopsia del cranio, a cavallo tra una lacuna ed il tessuto apparentemente sano viciniore, e quindi in sede veramente di elezione per tale indagine, non dimostrò, come già fu visto, altro che una cospicua fibrosi.

A queste possibilità ed evenienze nel campo della disostosi ipofisaria, cosa possiamo contrapporre in quello della osteoporosi circoscritta? Singolarmente poco: unica e sola (per quanto ne sappiamo) la biopsia di uno dei casi riferiti da Schüller (precisamente quello di Sosman), biopsia che non dimostrò tessuto xantomatoso, ma alterazioni simili a quelle constatabili nel gruppo morboso (sulla cui legittimità già ci siamo intrattenuti) che va col nome di malattie metaplastiche o, seguendo Stenholm, di osteodistrofie fibrose. Questi così sparuti reperti istologici in unione ad assai più ampia documentazione radiografica, indussero taluni AA. (K. Weis, Meyer-Börstel, ecc.) a pensare ad un ravvicinamento al m. di Paget di cui l'osteoporosi circoscritta rappresenterebbe un momento particolare od uno stadio precoce. Lasciando stare queste ultime considerazioni, per noi assai poco convincenti, e per le quali già si è detto qualche cosa e molto più si può trovare nelle magistrali lezioni di Bertolotti, è evidente che l'unico documento anatomico fino ad oggi posseduto è completamente insufficiente a dare individualità ad una sindrome morbosa e tanto più a differenziarla dalla disostosi ipofisaria.

Ed allora proponiamoci un altro quesito: è tale differenziazione necessaria? Si impone essa per qualche dato o più ancora l'abbinare le due forme urta contro nessuna delle cognizioni acqusite?

A noi non sembra in nessuna maniera; diremo anzi di più che a noi pare al contrario artificioso e difficile il separare queste forme. Qualora la malattia sia intesa, come deve essere, quale una affezione generale, quale una lesione primitiva e sistemica dell'apparato reticolo-endoteliale o, se si preferisce, quale un primitivo errore nel metabolismo lipoideo, nessuna meraviglia che essa malattia possa, nelle sue manifestazioni cliniche, dimostrarsi estremamente polimorfa. Come ogni malattia fondamentalmente generale, essa presenta delle sedi di elezione: al localizzarsi in tali sedi si devono i sintomi cardinali e particolarmente caratteristici, quali le lacune craniche, il diabete insipido, l'esoftalmo ecc.; ma si tratta sempre di localizzazioni caratteristiche, non di localizzazioni obbligate. Il voler valorizzare oltre misura talune anomalie di decorso, equivarrebbe, per tornare ad un paragone già formulato ed ormai classico, a voler negare la natura gottosa di un caso di gotta che non presentasse la caratteristica localizzazione all'alluce, equivarrebbe a fare due malattie completamente distinte di una gotta, anche grave, ma a localizzazioni esclusive articolari, muscolari, legamentose e comunque esterne, in confronto ed in contrapposto ad una gotta con manifestazioni viscerali, renali, epatiche, arteriose od altre.

Noi sappiamo già che la lipoidosi può presentare tutte le possibili sfumature di gravità, da forme acute a rapida evoluzione, a forme lentissime ed estremamente croniche, da forme benigne pressochè stazionarie nel loro decorso o anche, spontaneamente o attraverso terapia, radicalmente guaribili, a forme maligne che portano ineluttabilmente a morte.

In queste condizioni viene fatto di supporre che quei casi che vengono segnalati come osteoporosi circoscritta, altro non siano che casi miti della stessa forma; ed anche viene fatto di pensare, dato che la maggioranza dei tipici casi di Schüller-Christian appartengono alla prima infanzia, dato che quelli finora osservati di « osteoporosi circoscritta » sono quasi senza eccezione dell'età adulta, viene fatto di pensare, dicevamo, che il fattore età contribuisca ad aggravare il decorso della lipoidosi, che potrebbe apparire for-

temente attenuata nell'età adulta per maggiore resistenza del terreno organico. Non è che un'ipotesi naturalmente, ma un'ipotesi che non manca di logicità e di suggestive analogie.

In queste condizioni non ci meravigliamo affatto che il reperto istologico, unico del resto, lo ripetiamo, in caso di così detta osteoporosi circoscritta, fosse quale è descritto.

Dove se non in questi casi a decorso mite, tendenti alla stazionarietà od evolventi verso la guarigione, a terreno organico validamente resistente, deve attendersi la trasformazione fibrosa, normale esito del tessuto xantomatoso?

Certo si è, per venire al concreto, che tra l'una e l'altra evenienza morbosa esistono talmente tanti punti di passaggio, che sarebbe veramente impossibile dire dove l'una forma finisca e dove l'altra incominci. Tra i due estremi, casi con sole lacune craniche e casi con sintomatologia pienamente fiorita, esistono, lo ripetiamo, tutte le possibili transizioni: si veda la casistica nostra. La malata I, all'inizio della forma, presentava esclusivamente lesioni craniche, era tipica cioè per una osteoporosi circoscritta; si fa nel corso degli anni tipica quant'altra mai per una disostosi ipofisaria. La malata II ha una lesione cranica inavvertita assolutamente stazionaria da anni, che non potrebbe essere più simile alla osteoporosi, ma la forma si accompagna a diabete insipido. Tumultuosa e ad esito infausto è la sintomatologia del III caso, ma manca in esso il diabete insipido, e l'esoftalmo. La letteratura ci consentirebbe quanti altri esempi si possono desiderare: si può dire non vi sia caso che non porti un anello alla catena che ininterrottamente ed insensibilmente congiunge i due estremi. Ma questo ampliamento dei limiti è per noi ancora insufficiente: infatti non possiamo e non dobbiamo dimenticare che la malattia fondamentale è e resta una xantomatosi.

Sarebbe esagerato, per quanto forse non assurdo, ma certo, date le odierne nostre conoscenze, prematuro, pretendere di fondere colla malattia di cui trattiamo i comuni xantelasmi idiopatici o dei diabetici, la xantomatosi cutanea, ecc. Ma che taluni tipi di xantomi debbano già oggi essere fusi col m. di Schüller, per noi è assolutamente fuori di dubbio. Come considerare altrimenti quei casi non eccezionali di xantomi con diabete insipido, senza lesioni ossee, di xantomi con lesioni craniche, senza diabete insipido, che sotto varie denominazioni si trovano dispersi nella letteratura? Noi non saremo in sostanza alieni dall'ammettere la non ancora direttamente segnalata possibilità, (senza voler fare dei giochi di parole) di disostosi ipofisaria senza disostosi, o di xantomatosi cranica senza localizzazione cranica, a seconda delle varie denominazioni.

In questo gruppo morboso, lo abbiamo già accennato, non è forse inverosimile possa l'avvenire e l'esatto studio dei malati far rientrare anche le pleuriti colesteriniche. In questo gruppo è per noi fuori di dubbio rientrino in blocco la massima parte dei casi di osteoporosi circoscritta. Non tutti evidentemente data l'eterogeneità delle forme affastellate sotto tale denominazione: non certo quelli che altro non rappresentavano che metastasi in atto di tumori maligni, non forse altri così classificati, ma di dubbia etiologia. In questa entità morbosa che noi riteniamo veramente unitaria etiologicamente e patogeneticamente, ed anche fino ad un certo punto sintomatologicamente, per chi i sintomi studi con criterio logico, non puramente formale

ed esteriore, in questa entità morbosa noi ci riteniamo certi di potere a buon diritto annoverare le nostre tre malate.

La malattia così come noi la intendiamo è certo, se non frequente, assai meno rara di quanto comunemente non si creda, comprensiva di aspetti assai diversi e disparati.

Il considerare le cose come noi facciamo, ci sembra indiscutibilmente giusto: se ci si può obiettare che l'ampliare eccessivamente i confini di una forma, può equivalere a distruggerne l'entità nosografica, se ci si può obiettare che la malattia così intensa si presenta estremamente polimorfa, varia nella sua gravità, nelle sue estrinsecazioni, nel decorso clinico, spesso di difficile diagnosi; noi potremo per altro rispondere che la malattia, come noi la vediamo, presenta una sua reale inscindibile unità etiologica-patogenetica e che tale modo di considerare sostanziale e non formale, sarà, se dimostrato reale, sicuro fattore di progresso nelle nostre conoscenze, di affinamento nelle nostre possibilità terapeutiche. Solo lo studio così indirizzato, attento e paziente della casistica clinica, potrà dire se siamo o meno nel giusto, potrà valere a risolvere il problema.

RIASSUNTO.

Si descrivono tre casi di m. di Schüller-Christian completamente studiati e seguiti nel loro decorso per più anni. Tali casi notevolmente anomali per decorso, complicazioni morbose presentate, assenza di taluni sintomi, ecc. consentono di completamente rivedere il quadro morboso della malattia, i suoi limiti, la sua posizione nosografica, la sua etiopatogenesi.

È studiato con molto dettaglio il meccanismo d'azione del trauma, spesso segnalato nei precedenti morbosi di questi malati e ne è affacciata una nuova interpretazione.

Si giunge fra l'altro alla conclusione che la cosidetta « osteoporosi circoscritta del cranio » non rappresenta una entità morbosa, ma solo un aspetto radiologico cui è assai dubbia l'utilità di attribuire un'autonoma nomenclatura. La maggior parte delle forme descritte sotto questo nome devono di buon diritto rientrare nel m. di Schüller-Christian di cui fanno parte integrante. Si identificano con tale forma morbosa oltre forse taluni casi della letteratura in varia guisa erroneamente diagnosticati, sicuramente talune xantomatosi associate o meno con diabete insipido, con lesioni craniche ecc. È prospettata infine la possibilità che colla forma discussa sia imparentata anche la pleurite colesterinica, che fu osservata (per la prima volta nella letteratura) come complicanza di uno dei casi studiati.

BIBLIOGRAFIA.

1) ALBERTI. Congresso Ital. Radiol. Med., Firenze, 1928.
ID. Radiologia Med., n. 8, 1924.
2) * BARELLI. Arch. Istit. Bioch. Ital., fasc. 2. 1931.
3) * BERTOLOTTI. *Lezioni di craniologia Röntgen.* Ed. Minerva Medica, Torino, 1929.
4) BIANCHI. Arch. di Radiolog., vol. 3, pag. 1121, 1927.
5) * CASAZZA e PELLEGRINI. Arch. Istit. Bioch. Ital., fasc. 2, 1931.
6) * CESA-BIANCHI. Rass. Clin. Scient. Istit. Bioch. Ital., n. 3, 1927.
7) CHIARI. Erg. d. allg. Path., vol. 26, pag. 396, 1931.

8) Cignolini. Rif. Medica, n. 8, 1929.
9) Del Buono. Radiolog. Med., fasc. 5, 1931.
10) * Di Guglielmo. Soc. Med. di Pavia, 31 luglio 1931.
Id. *Sindromi neuro-ipofisarie*. Istit. Edit. Scient., Milano, 1928.
11) * Epstein. Virch. Arch., vol. 253, pag. 157, 1924.
Id. Ibid., vol. 281, pag. 152, 1931.
Id. Ibid., vol. 284, pag. 867, 1932.
Id. Wien. Klin. Woch., n. 46, 1924.
Id. Klin. Woch., vol. 10, pag. 1601, 1931.
12) Iacarelli. Endocrin. e pat. costituz., fasc. 4, 1931.
13) * Leri. *Les affections des os et des articulations*. Masson, Paris, 1926.
14) * Meda. Radiolog. Med., vol. 14, pag. 886, 1927.
15) * Melli. *Il metabolismo minerale in rapporto alla funzione paratiroidea*. Pozzi, Roma, 1935.
16) Meyer-Börstel. Fortsch. a. d. Geb. d. Roentgenstr., vol. 42, pag. 589, 1931.
17) Moreau. Arch. Franco-Belges d. Chir., 1931.
18) Pende. Rif. Medica, n. 20, 1929.
19) Pincherle. Arch. Ital. di Ped. e Pueric., fasc. 1, 1932.
20) Rietti. Minerva Medica, n. 37, 1932.
21) * Rondoni. Medicina Ital., n. 2, 1927.
22) Rovida. Radiolog. Med., n. 7, 1932.
23) Rowland. Arch. Int. Med., vol. 42, pag. 611, 1928.
Id. Ann. of Int. Med., vol. 2, pag. 1277, 1929.
24) Santoro. Arch. di Radiolog., n. 4-5, 1930.
25) Schüller. Fortsch. a d. Geb. d. Roentgenstr., vol. 23, fasc. 1, 1916.
Id. Brit. J. of Radiol., vol. 31, pag. 262, 1926.
Id. Mediz. Klin., n. 16, pag. 615, 1929.
26) * Silberberg. Virch. Arch., vol. 254, pag. 56, 1925.
27) Sosman. Am. J. of Roentgenol., vol 23, pagg. 581 e 628, 1930.
Id. J. Amer. Med. Ass., vol. 98, pag. 110, 1932.
28) Weis K. Fort. a. d. Geb. d. Roentgenstr., vol. 41, pag. 8, 1931.
29) Zaccaria-Palmieri. Radiolog. Med., n. 8-9-10-11, 1932.

Sono citate solamente, fra le pubblicazioni direttamente consultate, le più importanti e ricche in bibliografia. Le pubblicazioni segnate con asterisco si riferiscono ad argomenti viciniori, ma non direttamente al m. di Schüller.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Figg. 1-8: Caso I. — I radiogrammi sono disposti circa in ordine cronologico. Le figure 1 e 2 (alquanto posteriore) dimostrano l'entità delle lesioni, prima dell'inizio del trattamento Röntgen.

Le figg. 3-4-5 rappresentano stadi successivi della ricalcificazione in corso. Si noti come questa interessi il solo tavolato interno (figg. 4 e 5). La regione sellare appare pressochè normale quando le lesioni della volta sono al loro massim (fig. 1) ed ancora ad iniziata ricalcificazine (fig. 3).

Nel radiogramma 4° si è quasi persa l'immagine della sella per sua intensa decalcificazione, mentre è avanzato il processo guaritivo delle lacune della volta.

Nella radiografia 5ª la sella, irradiata a sua volta, si è ricalcificata in deformazione.

La fig. 6, in proiezione cranio-buccale, vale a dimostrare l'intervenuta alterazione dell'orbita, normale ancora nel radiogramma 2° (antero-posteriore).

Le figg. 7 ed 8 dimostrano le alterazioni rispettivamente dell'ala dell'ileo di destra e della tibia pure destra (accanto alla sinistra normale per controllo).

Figg. 9-11: Caso II. — La proiezione latero-laterale (fig. 9) dimostra l'ampia lacuna della regione parieto-occipitale e l'aspetto « roso dalle tarme » dell'occipite.

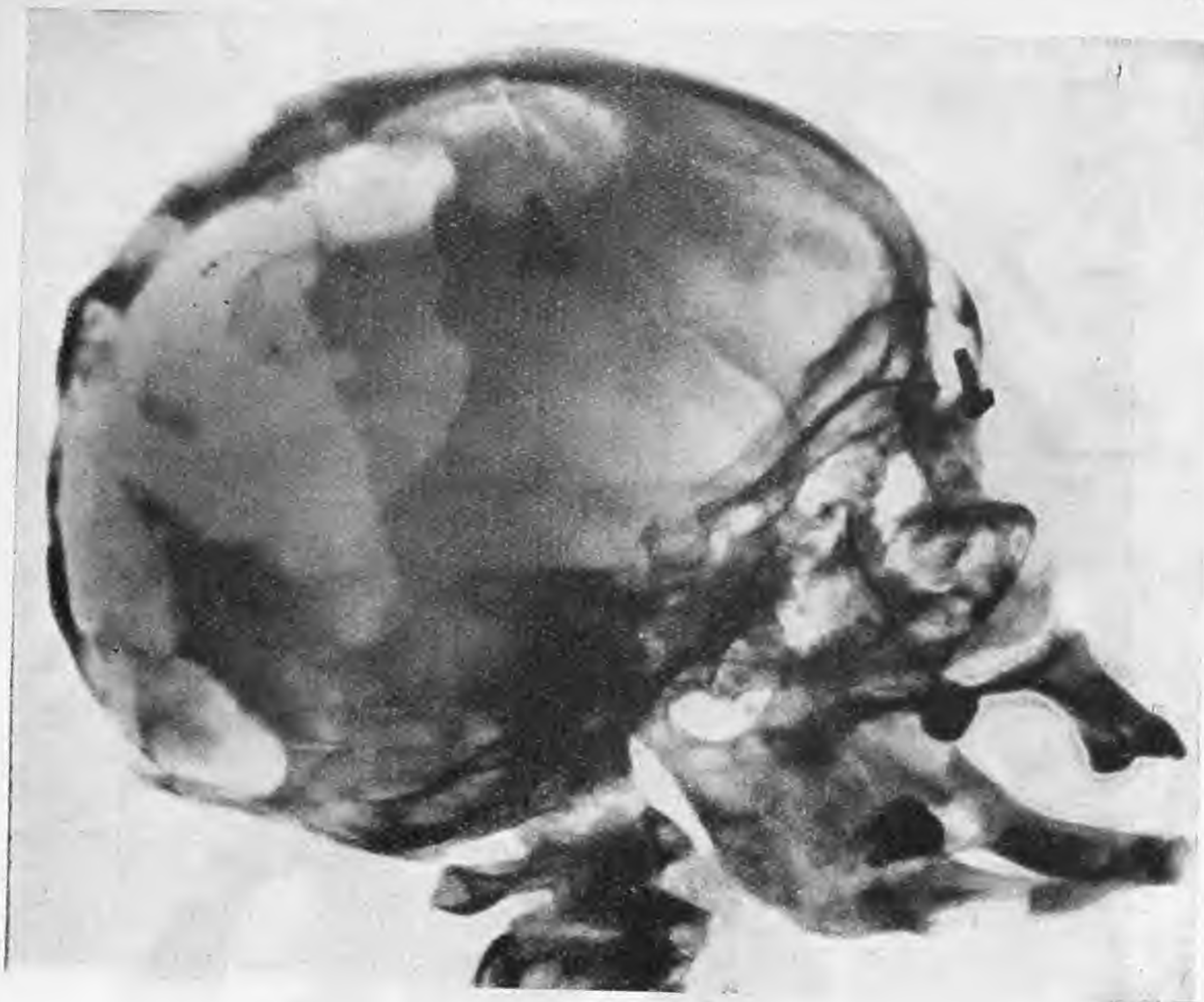



Fig. 1.

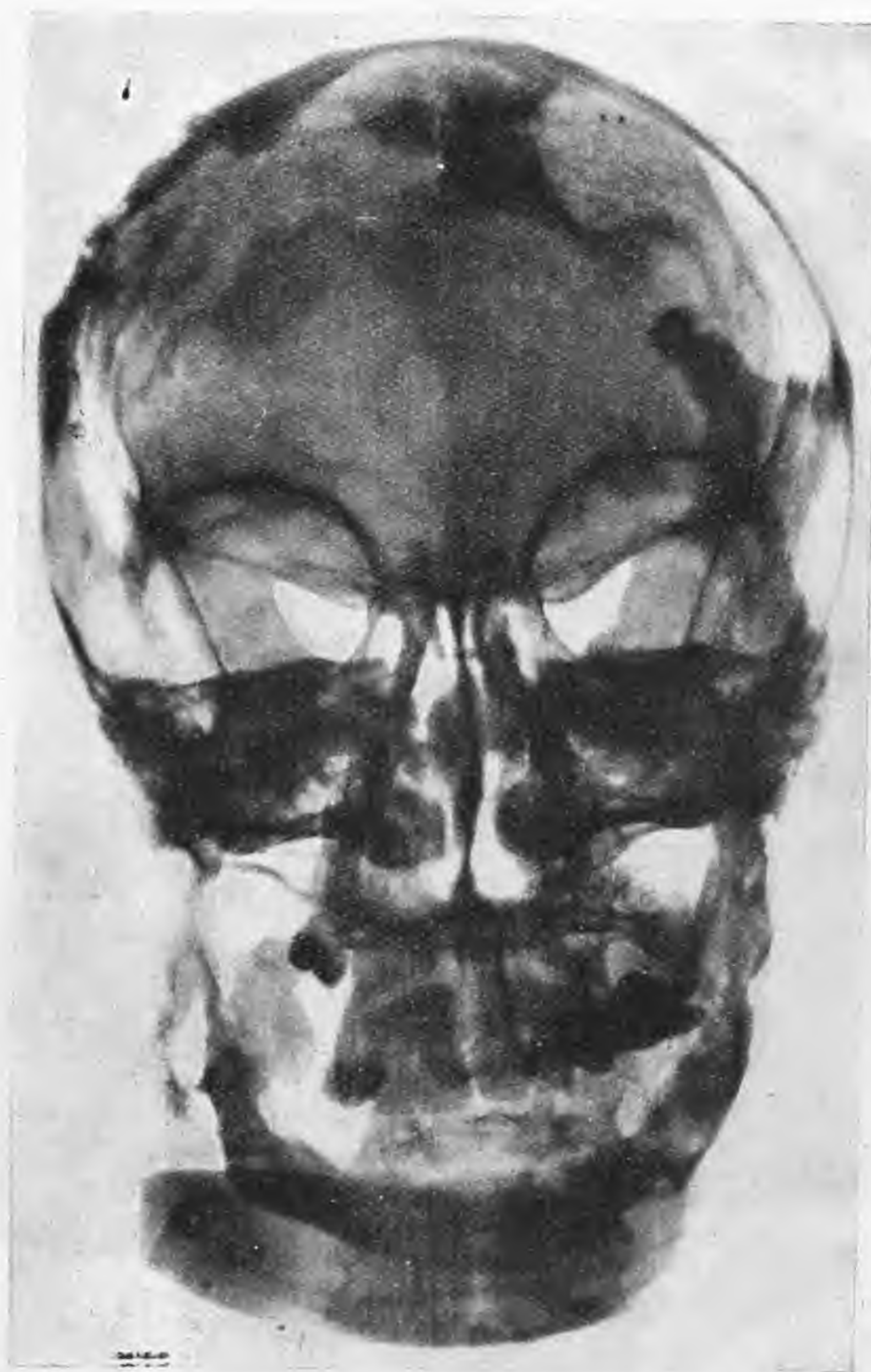



Fig. 2.

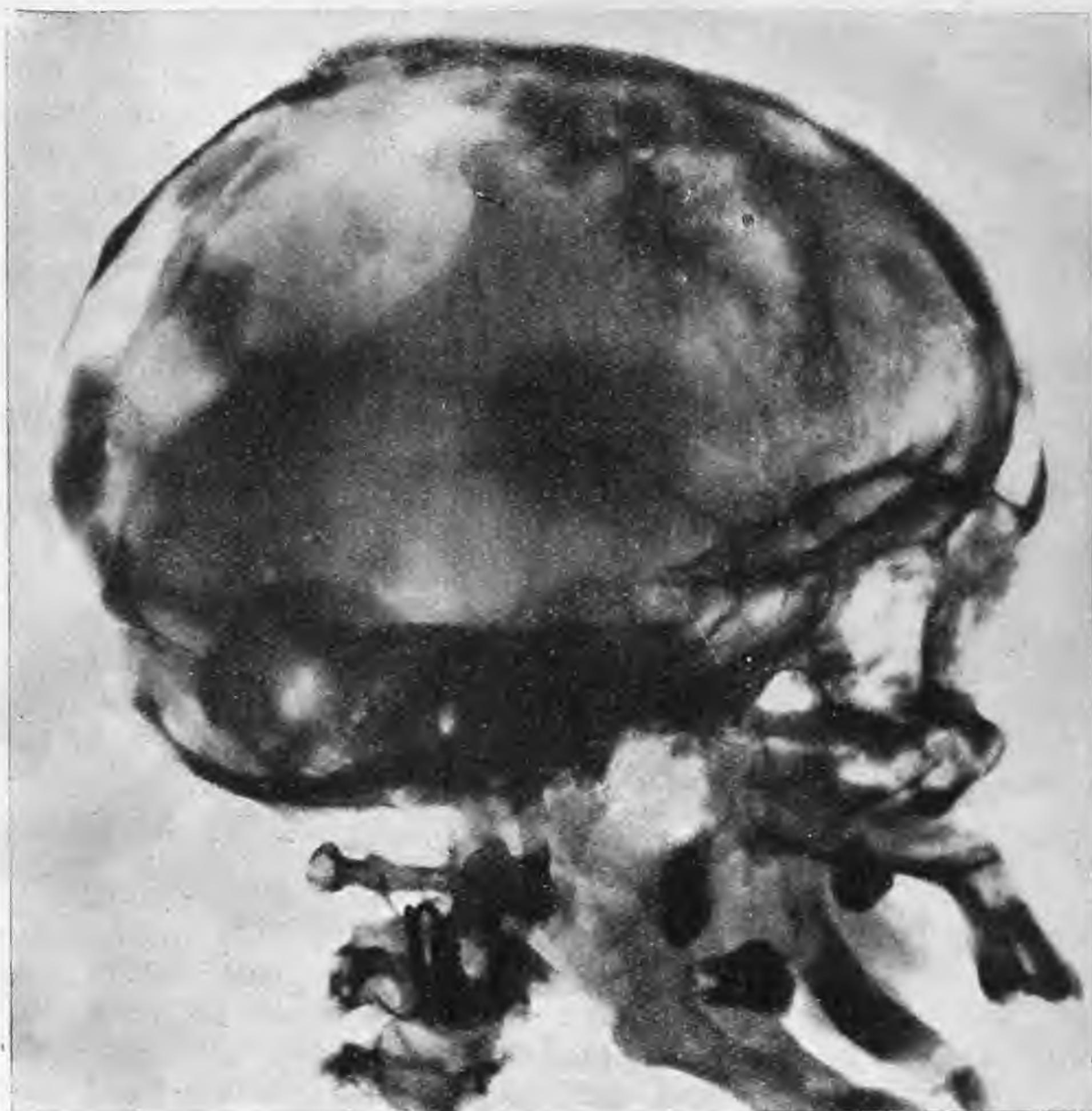



FIG. 3.

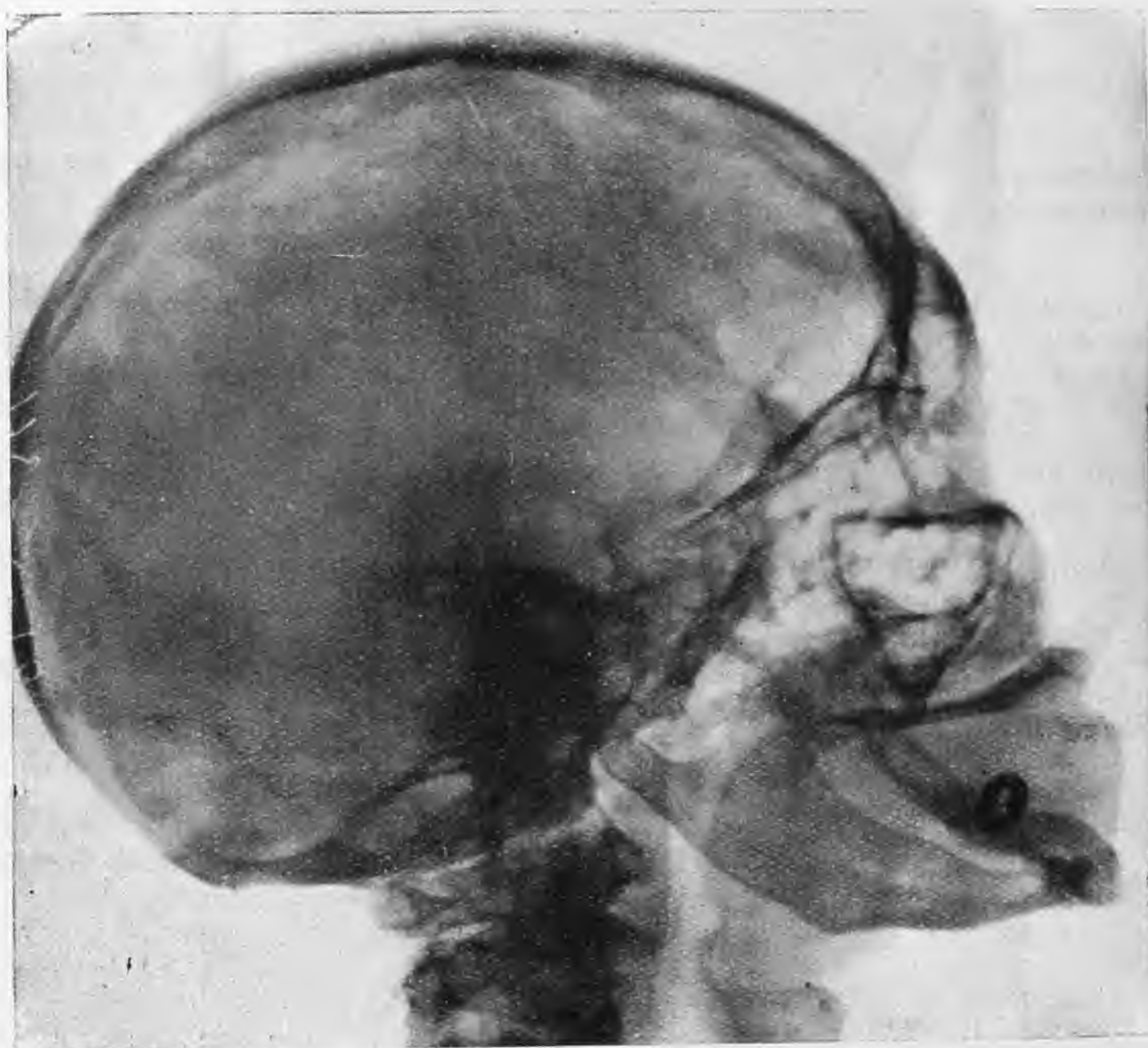



FIG. 4.

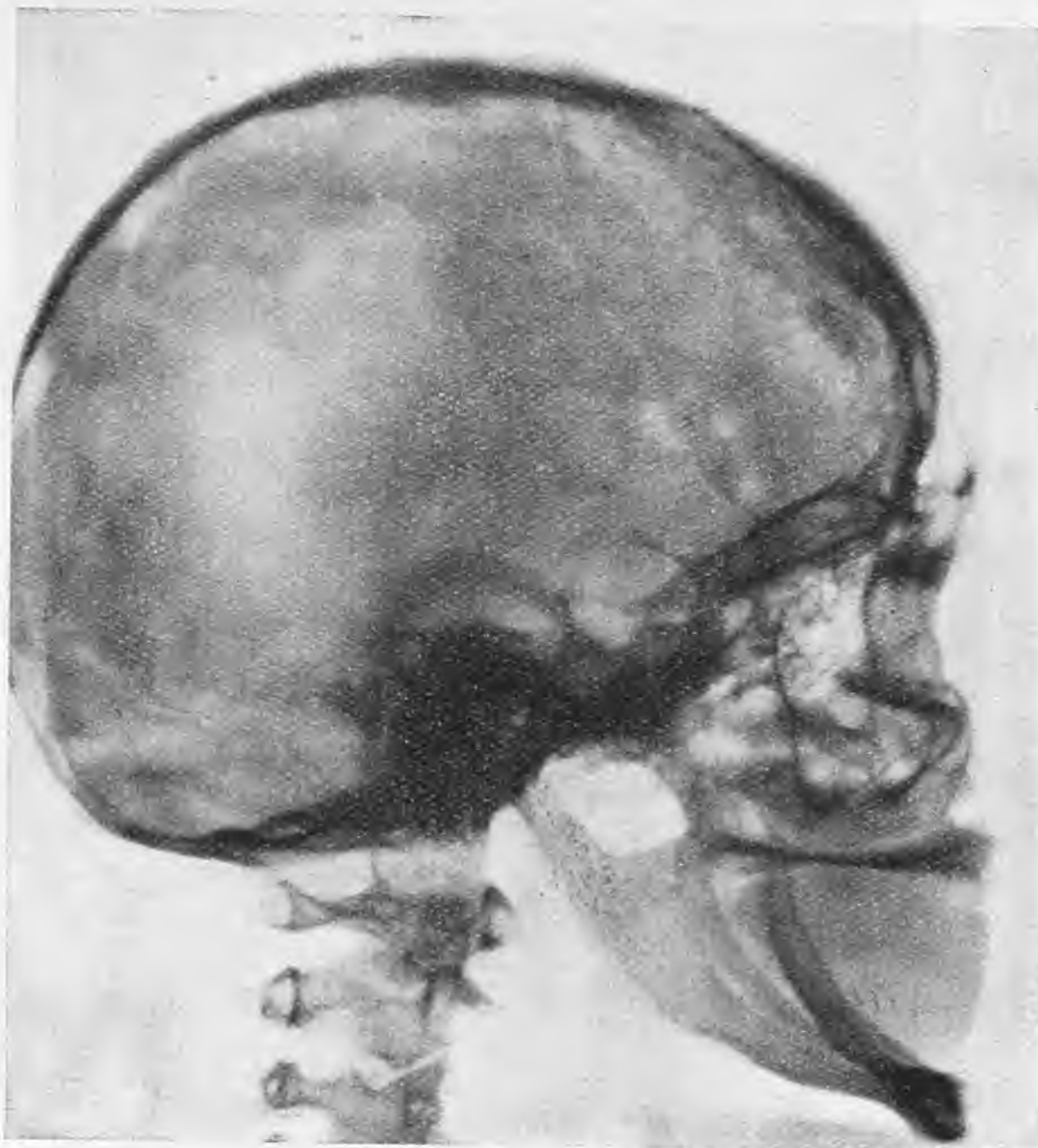



Fig. 5.

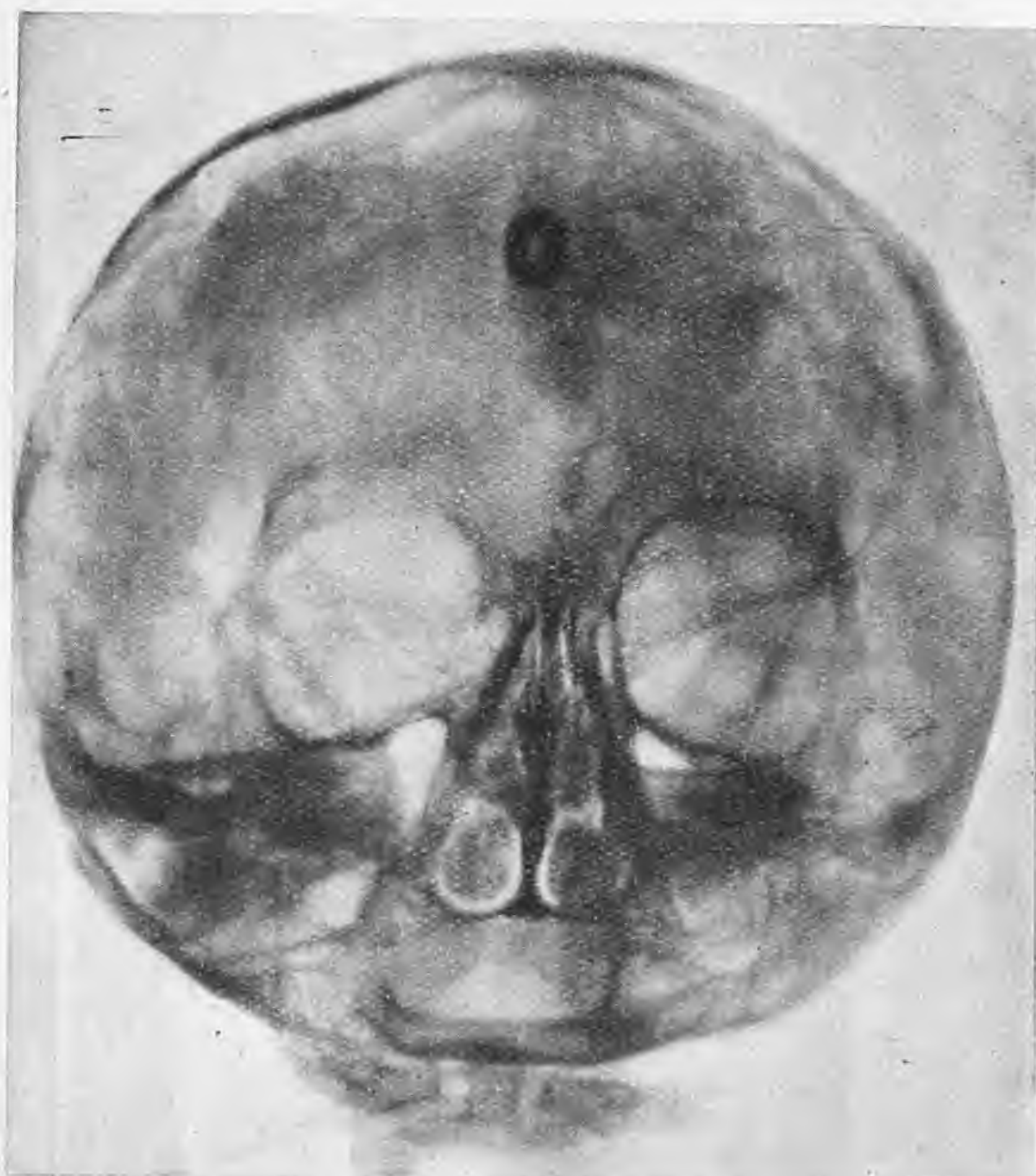



Fig. 7.

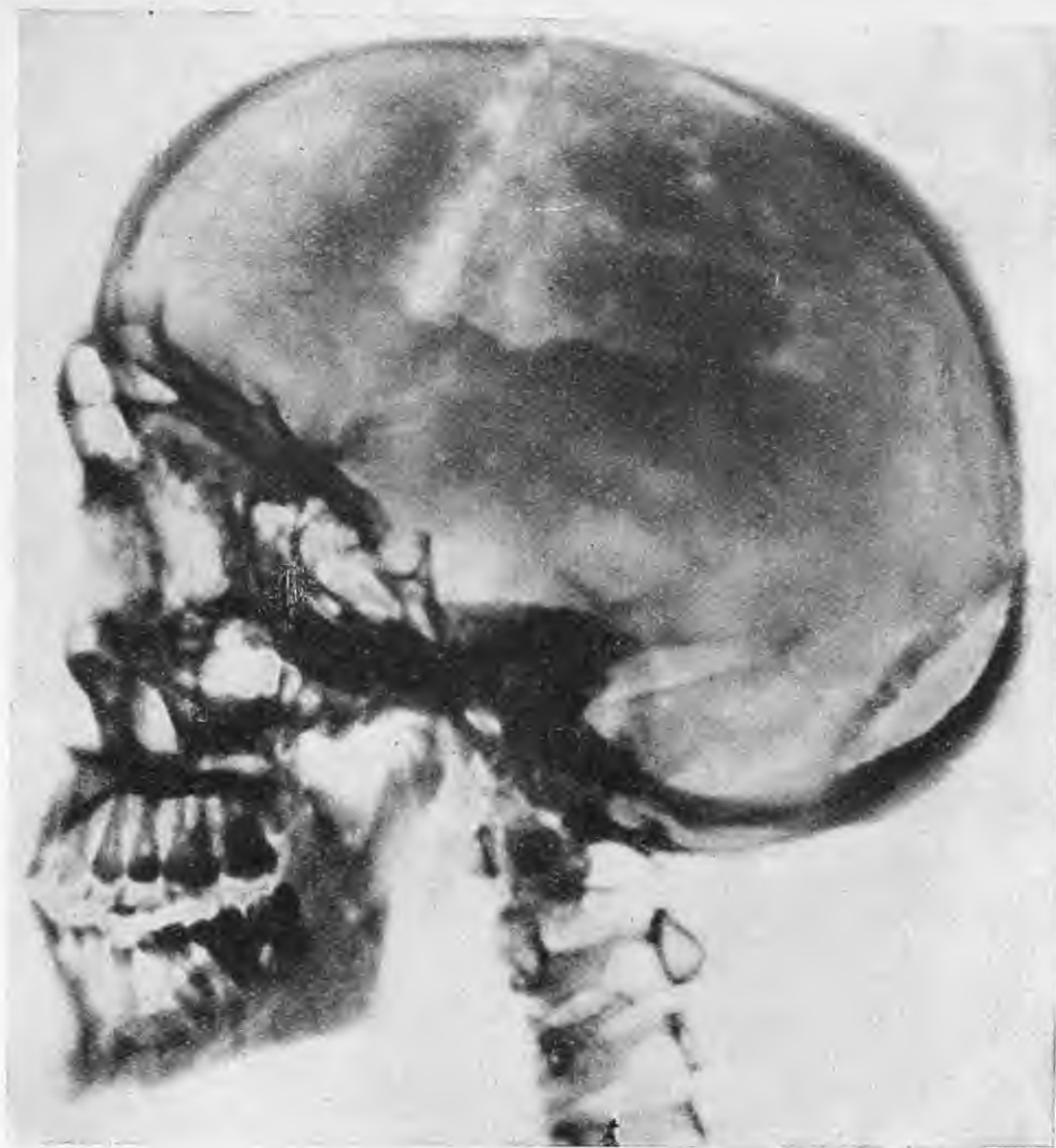



Fig. 9.

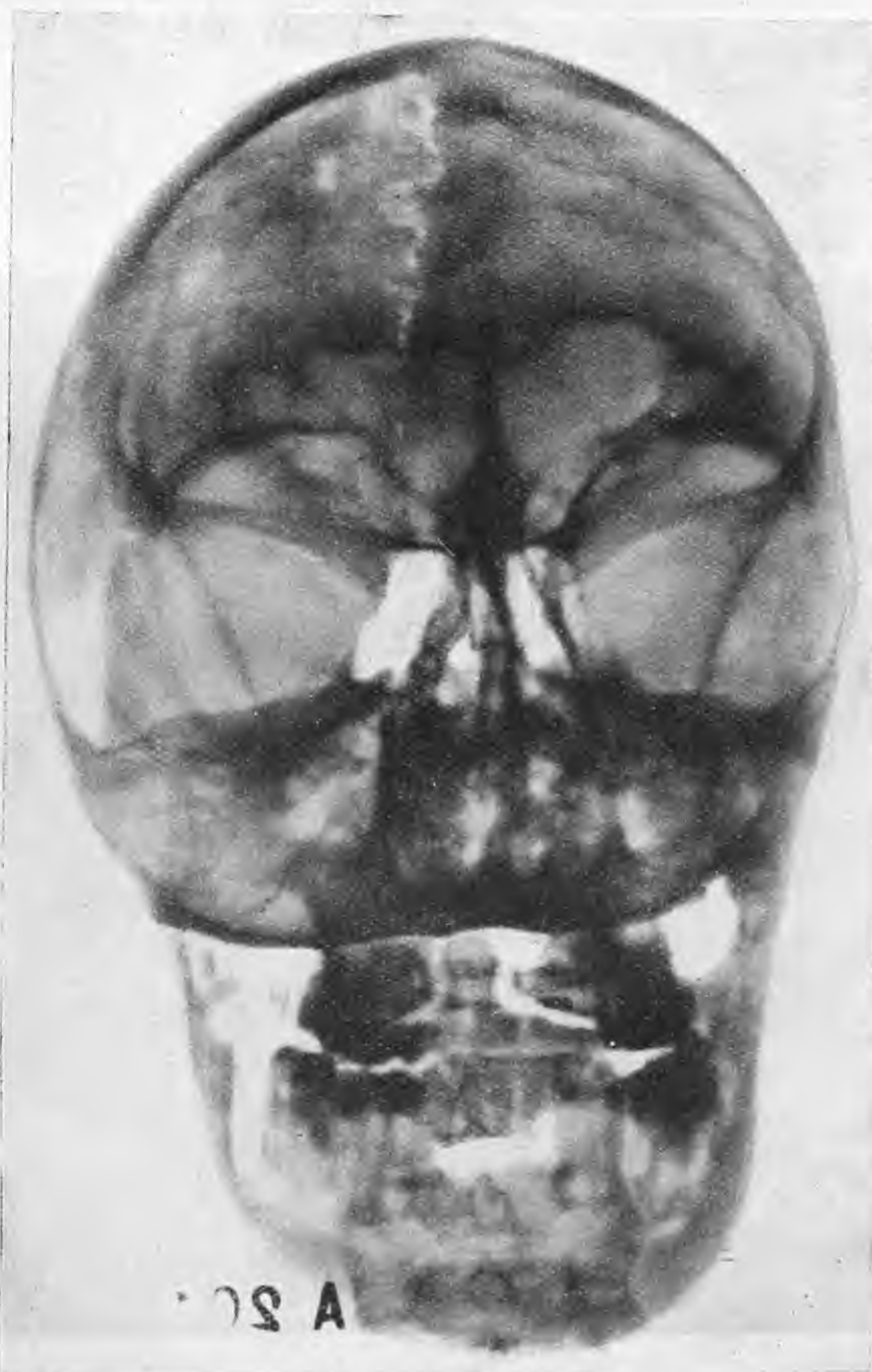



Fig. 11.

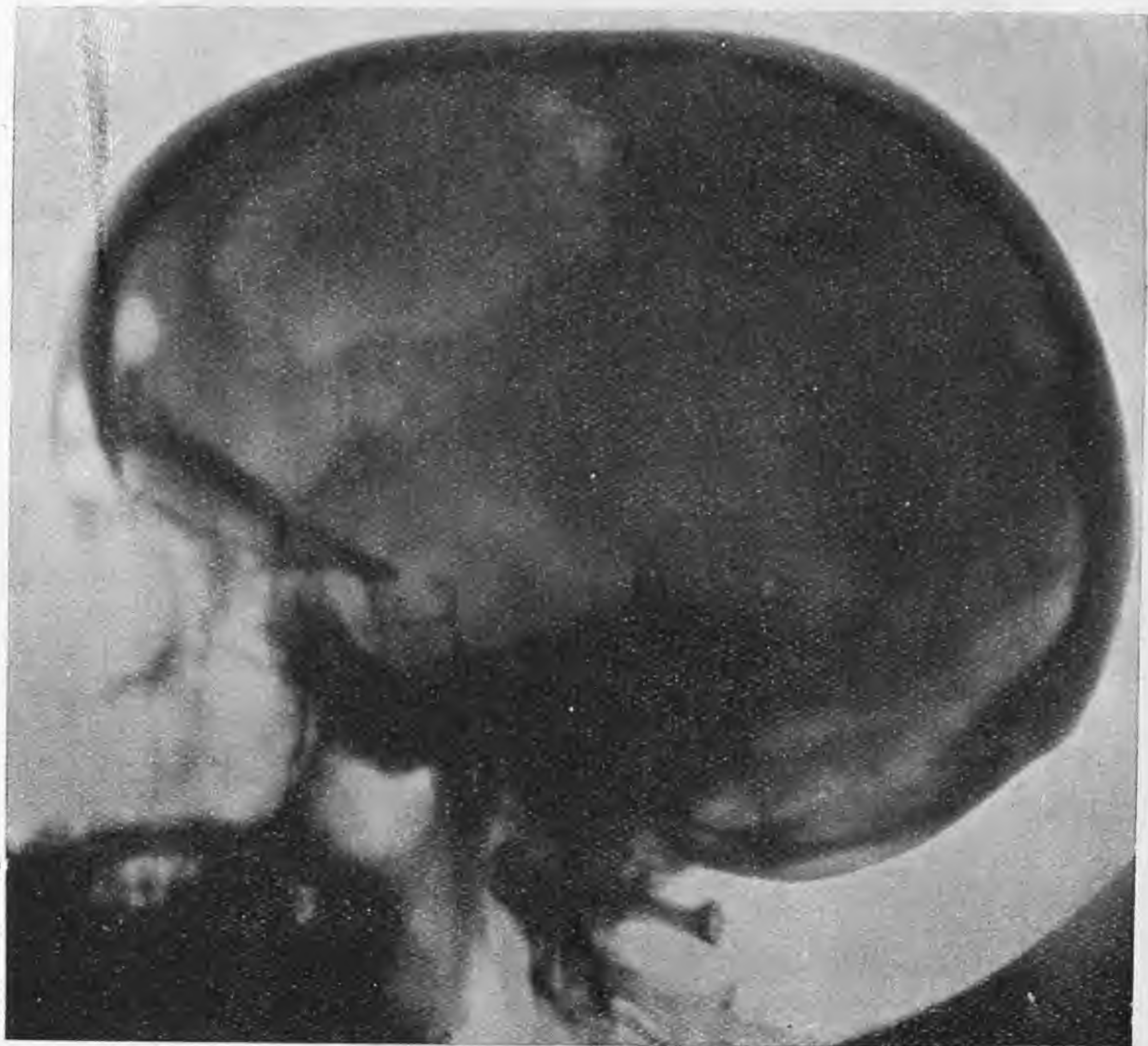



Fig. 12.

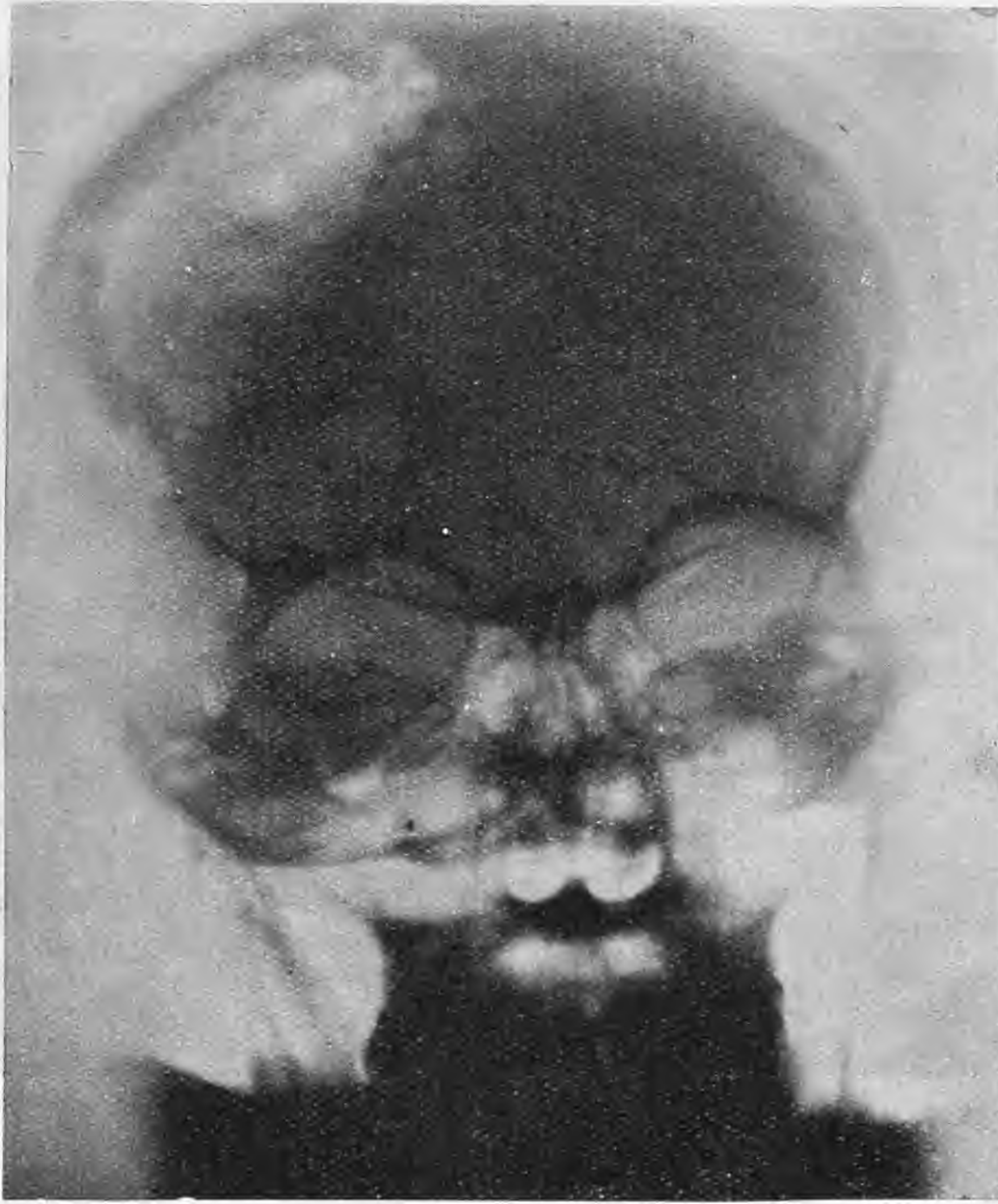



Fig. 13.

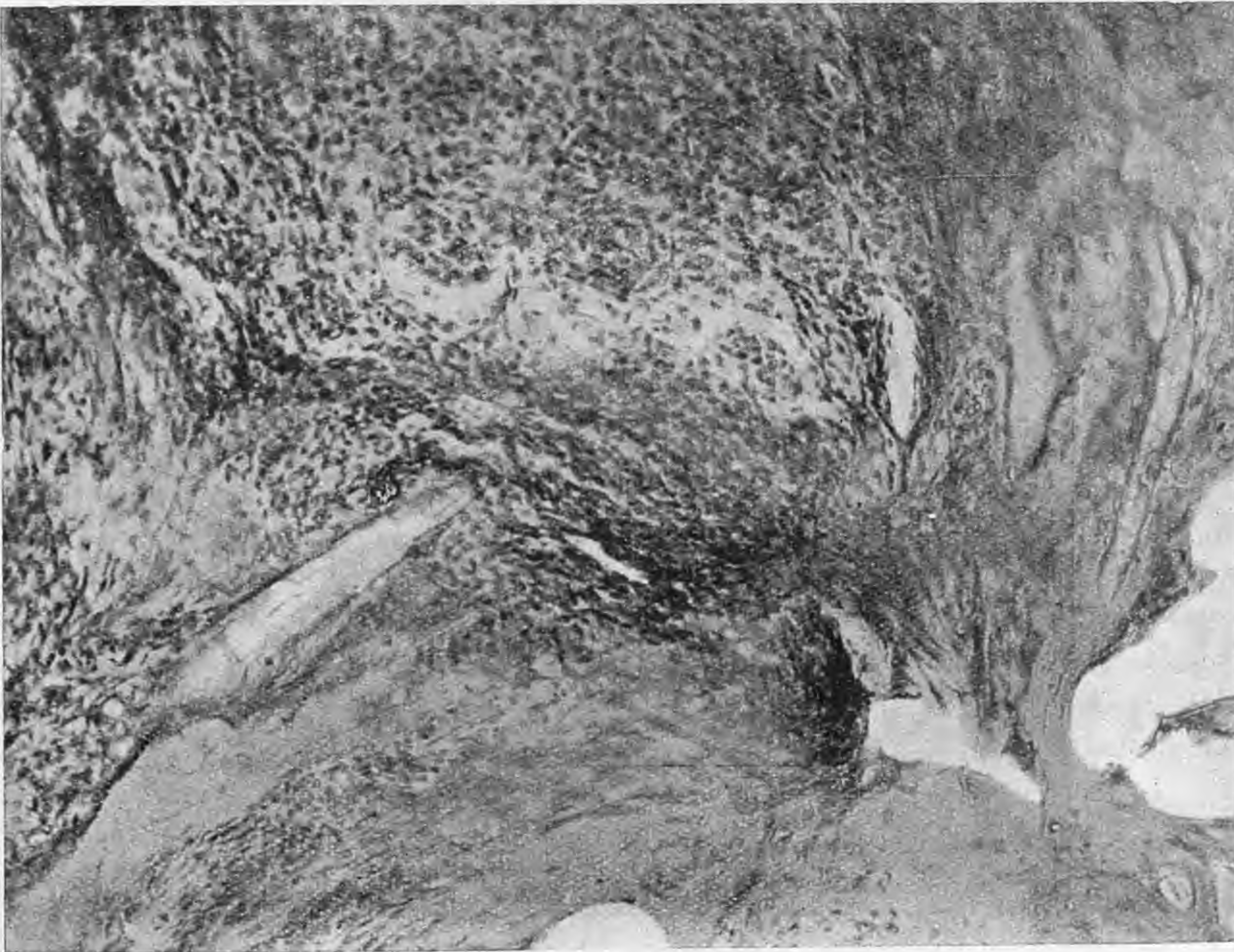



Fig. 14

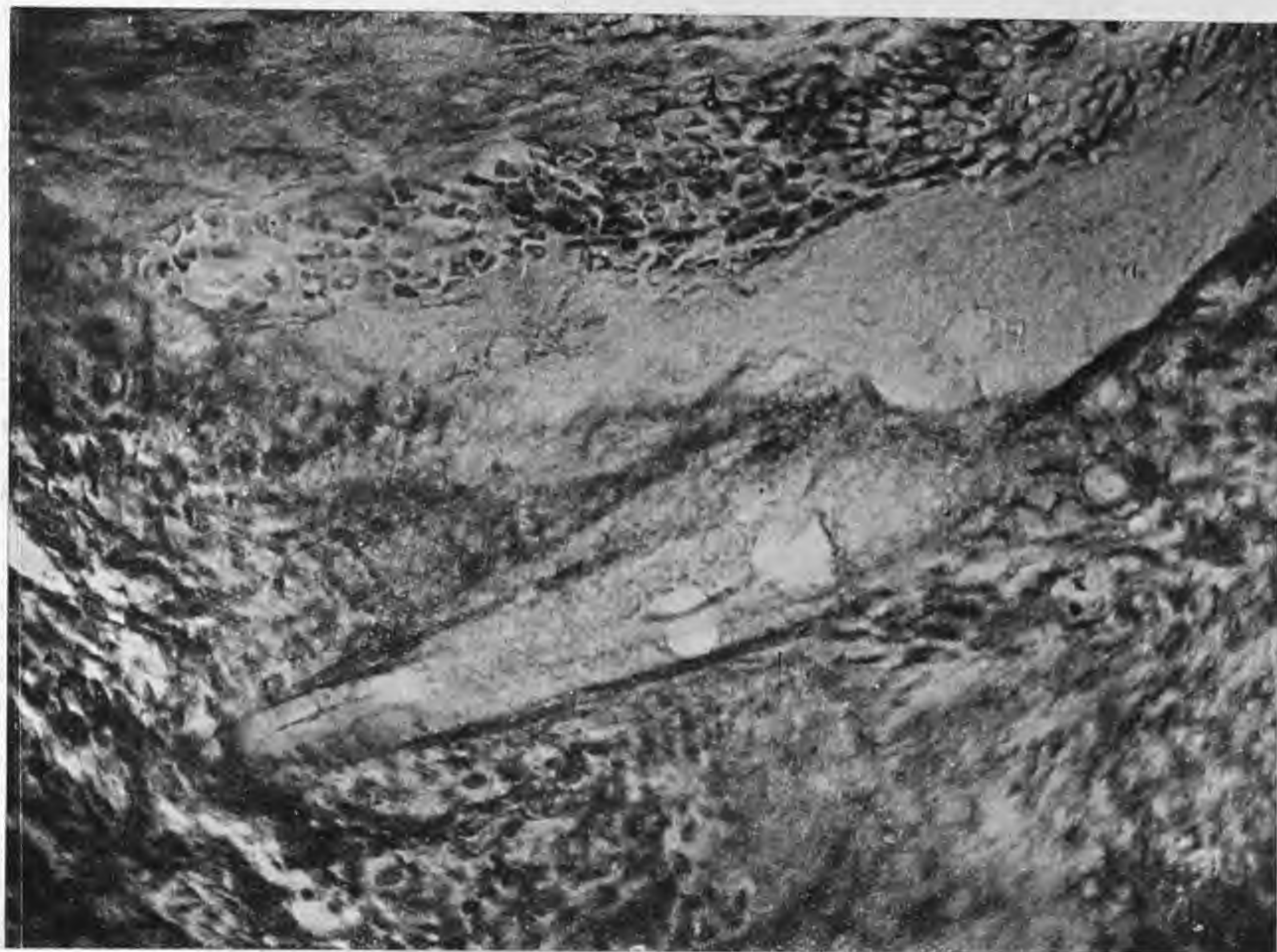



Fig. 15.

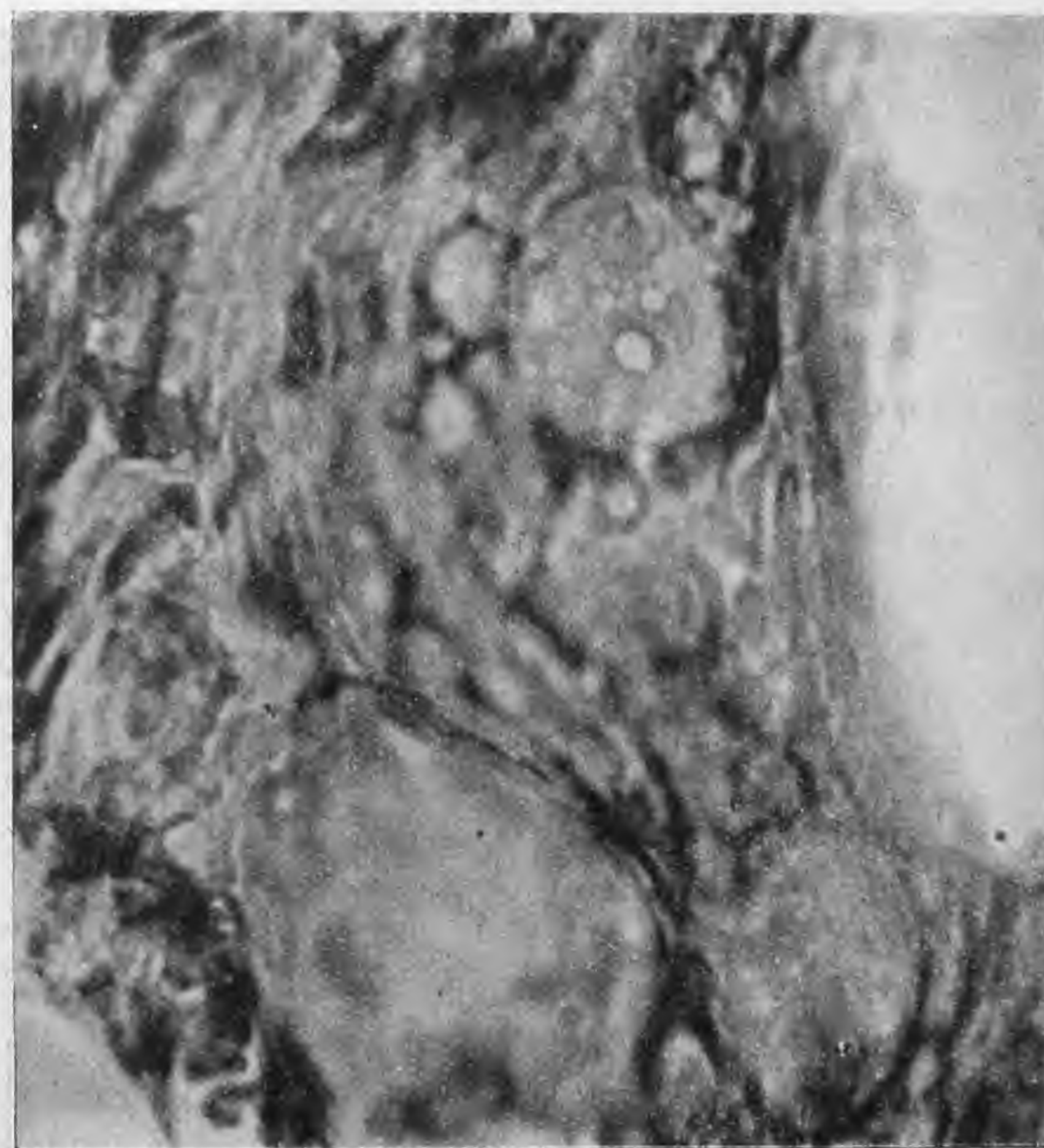



Fig. 16.

La proiezione antero-posteriore (fig. 10) mette meglio in evidenza le suture ampiamente diastasate, che in proiezione sub-mento-vertice (fig. 11) si vedono proiettate sulla base.

Figg. 12-13: Caso III. — Ampie lacune della volta cranica. I radiogrammi corrispondono ad un periodo di iniziale ricalcificazione per iniziata Röntgenterapia.

Figg. 14-16: Microfotografie del nodulo creduto una paratiroide e per questo asportato (caso I).

Figg. 14: Ingrand. circa 100 diametri, ematoss.-eos. Immagine d'insieme del tessuto granulomatoso incluso in un lobulo di grasso. Sono visibili diverse masse allungate intorno alle quali si è organizzato il granuloma reattivo.

Figg. 15: Ingrand. circa 300 diametri, ematoss.-eos. Particolare di una delle medesime masse. Si vede, verso l'estremo superiore destro, che essa si continua con la trama fibrillare del connettivo circostante.

Fig. 16: Ingrand. circa 1000 diametri, ematoss.-eos. Al centro del preparato, accanto ad una lacuna, si vede una grossissima cellula, con nucleo eccentrico, protoplasma finemente reticolare con numerosi vacuoli, simile alle cosidette cellule schiumose. Inferiormente ad essa altre due analoghe poco visibili in quanto fuori fuoco, essendo poste su piani diversi.

II.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. C. Frugoni.

Controlli sperimentali ai presupposti teorici della immuno-trasfusione.

Dott. Fausto Amantea.

Durante il 1919 Almoroth E. Wright, illustrando una serie di ricerche, istituite a scopo di trattare alcune ferite infette, asserì aver trovato un aumento del potere battericida aspecifico del sangue, a seguito di dosi adatte di vaccino e in vivo e in vitro. Tale concetto è di notevole importanza e dal punto di vista immunologico e della vaccino terapia.

Senza voler qui entrare in merito alla terminologia, da lui all'uopo adottata, di filassi, termine ben stabilito da Bilard a significare un meccanismo di protezione non riportabile al concetto d'immunità, nè di antagonismo, nè di antitodismo, nè di assuefazione, quasi all'antipodo del concetto di anafilassi; diremo solo, che egli ripose tale concetto di potere filattico e nel sangue e nei leucociti.

E mentre quest'ultimi hanno grande importanza nelle infezioni a focolaio, il primo avrebbe importanza maggiore nelle infezioni generali.

Ciò verrebbe provato dalle osservazioni dello stesso Wright in ammalati, affetti da gravi setticemie, il cui siero sarebbe non solo dotato di maggior potere antitriptico, ma anche di un più spiccato potere battericida. Tale stato di cose sarebbe originato dalla filassi, causata dalle periodiche inoculazioni, che, a causa delle infezioni, l'organismo di tali infermi subirebbe. Basandosi su questi concetti di Wright trattò un caso di infezione streptococcica, originatasi da una piaga del sacro e decorrente con febbre elevata e continua, con delle trasfusioni di siero-immunizzato, con infinito vantaggio, in confronto alla sieroterapia, di cui non aveva avuto alcun profitto.

Da ulteriori ricerche, che egli fece note successivamente, con una pubblicazione intitolata: « Nuovi principii della immunizzazione applicati alla terapia vaccinica » finì col concludere, che bisogna ricorre alla trasfusione di sangue immunizzato; cioè alla immuno-trasfusione in casi di setticemia, nulla essendo l'efficacia della sieroterapia comune o della semplice trasfusione. Ciò sarebbe dovuto al fatto, che il sangue di un soggetto normale è più povero di sostanze protettrici di quello che non sia un individuo ammalato. Ed è per questo, che bisognerebbe ricorrere al sangue di un individuo sano, previamente mescolato in vitro, con una quantità di vaccino, capace di renderne il plasma battericida contro i germi infettivi in causa.

Tale teoria della immuno-trasfusione, così annunciata da A. E. Wright, venne più ampiamente svolta dai suoi collaboratori L. Colebrook e J. Storer; ma sempre clinicamente e da Ottenberg, Fry, Little, praticando la immuno-trasfusione con siero di convalescente o con sangue di un donatore artificialmente immunizzato in vitro.

Essi cominciavano con lo studiare il potere battericida del sangue. Prelevato questo e defribinato, lo dividevano in un certo numero di provette, addizionandolo con delle quantità progressive di vaccino. Postolo in stufa per un certo tempo, lo centrifugavano e determinavano il valore opsonico del siero ricavato. Se questo risultava aumentato in confronto al siero campione, concludevano che i leucociti del sangue in esame, a contatto del vaccino, avevano acquistato una capacità immunizzante; attitudine, che avrebbero potuto esplicare egualmente in vivo, se inoculato alle dosi dovute, mostrandosi così capace di apportare nell'organismo le sostanze battericide ricercate. Al contrario, se il potere opsonico del sangue, vaccinato in vitro, non mostrava alcuna azione immunizzante, si riteneva che i leucociti in questione erano alterati al punto da non essere capaci di alcuna risposta. In ulteriori ricerche gli A.A. si servirono non più del primo metodo del sangue immune per addizione di vaccino in vitro; ma di sangue immunizzato in vivo; cioè del sangue tratto dalle vene del donatore e tenuto a contatto col vaccino per un periodo variabile di pochi minuti ad un ora: cioè il tempo da loro ritenuto sufficiente al prodursi delle sostanze protettrici. Tali sostanze sarebbero aspecifiche, essendo capaci di svolgere la loro azione litica e immunitaria innanzi a qualsiasi specie microbica.

In ultimo hanno ritenuto più opportuno fare delle inoculazioni di vaccino per via sottocutanea ai donatori, anche perchè in quel modo ebbero agio di adoperare dosi più generose, prelevando il sangue da una a cinque ore dopo, tempo ritenuto più che giusto alla comparsa dell'aumento del potere battericida del siero (potere aspecifico) e che mantenuto in temperatura ambiente o in stufa conserva tale proprietà per diverse ore.

Molti dopo di loro si sono occupati dell'argomento; ma su tutto dal punto di vista clinico e specie in Francia, ove vari autori hanno tentato d'introdurre nel campo pratico tali principii di immuno-trasfusione. Facendo una breve rassegna sintetica, possiamo osservare, che non tutti sono del medesimo parere, negando gli uni ogni valore pratico, altri asserendo essere una terapia di somma efficacia. Tremolières e Frank citano dodici casi di febbri tifoidee, in cui l'immuno-trasfusione avrebbe dato dei grandi risultati, specie nelle forme protratte ed accompagnate con emorragie intestinali. Dello stesso avviso è P. Emil Weill. Jonsion afferma, aver ottenuto di brillanti

risultati con le iniezioni di siero di convalescenti di febbri tifoidee gravi. Bass e Gay Bonnet e Levy Weisman citano un caso di setticemia streptococcica, con supporazioni varie, guarito con il trattamento dell'immuno-trasfusione e di applicazione locale di vaccino alla Besredka. Un altro caso di setticemia streptococcica, guarito anch'esso coll'immuno trasfusione, ci viene riferito da M. P. Hebert.

Tzanck, Hubert, riferiscono i brillanti risultati, ottenuti in quattro bambini affetti da setticemia, insistendo sull'efficacia del trattamento coll'immuno-trasfusione; avendo il siero di Vincent e la trasfusione ordinaria dato risultato negativo. Tale metodo non può però essere generalizzato, come asserisce Abrami, per il fatto che è possibile ricorrere all'immuno-trasfusione solo in presenza di germi, capaci di determinare una immunità spontanea, come l'Eberth, il Löffler, ecc., mentre non si può fare lo stesso in presenza di germi della suppurazione, come lo streptococco. piocianeo, innanzi ai quali l'immunità spontanea è poco probativa. Harvier, pure ammettendo l'immuno-trasfusione, nega ad essa ogni specificità ed ogni potere immunizzante, e così qualche altro autore, che pure avendo ottenuto qualche vantaggio, come Porof, non crede all'azione immunizzante di essa. E. Levy e Solal parlando del trattamento delle infezioni puerperali, ribadiscono il concetto della bontà dell'immuno trasfusione, specie se fatta con siero di convalescente, che è quello che loro ha dato il migliore risultato.

Tuttavia tralasciamo di fare più ampie citazioni; qui sarebbero fuor di luogo, essendo il nostro compito limitato solo alla vagliazione dei concetti tecnici, che informano l'immuno-trasfusione, così come furono dal Wright descritti. Le prime esperienze furono seguite sui conigli, studiando il potere battericida del sangue di un coniglio, di cui prima si era introdotto in circolo il vaccino stafilococcico. Si poneva a nudo una vena e dopo poco l'introduzione del vaccino, la si legava tra due lacci, sottraendo così una piccola parte di sangue, venuta a contatto col vaccino, dall'azione di tutti i tessuti. Nel contempo tentavano di studiare le modificazioni, che nella linfa dello stesso animale si avevano, a mezzo di un batuffolo di ovatta, introdotto nel tessuto sottocutaneo. Infine per sottrarre la partecipazione delle pareti vasali o del connettivo sottocutaneo si trasportò l'esperienza in vitro, procedendo così: a nove parti di sangue tolte direttamente dalla vena o dal dito, viene subito aggiunta una parte di vaccino, e questo in dosi diverse, sapendo che l'azione epifilattica di esso, si ottiene solo a diverse concentrazioni, altrimenti si cade in quello stato, che egli chiama di apofilassi, cioè di fase negativa. Pone tale miscele in termostato per la durata di due a ventiquattro ore. Estratto quindi il siero dal coagulo per centrifugazione, questo vien seminato con la cultura in varie diluizioni e lasciato di nuovo in termostato, per diverse ore, per essere esaminato di poi al microscopio o meglio insemenzato in tubi di agar e per striscio in piastre di agar. In tutti tre i modi, egli asserisce di aver ottenuto, con adeguati dosi di vaccino, un aumento del potere battericida. E poichè egli è a ciò pervenuto, adoperando varie volte un vaccino diverso dalle emulsioni batteriche, potè asserire essere l'aumento del potere battericida aspecifico.

Da noi solo il Paolucci con una serie di ricerche, in vivo e in vitro, fatte con piccole modificazioni di tecnica pervenne alle stesse conclusioni: mentre nello stesso anno R. Ottenberg e K. Wallach, controllando tali ricerche, pervennero a conclusioni del tutto negative. A questi dagli assertori del

Wright fu mossa la critica di aver adoperato troppo brodocultura nella semina col siero-vaccino, cadendo così nella fase di negatività, detta di apofilassi. Pertanto, essendo ormai ben noto, che il potere filattico dell'organismo, più che ai componenti del sangue è devoluto ai corpi istioidi, ci è sembrato strano che un siero o sangue, così previamente vaccinato, potesse acquistare un potere battericida, tale come il Wright vuole, alla distanza di solo qualche ora e maggiore divenivano i nostri dubbi nell'attribuire ad un siero o sangue posto a contatto con un vaccino in vitro, lontano da ogni azione tissurale, una così spiccata proprietà antimicrobica. E tali dubbi venivano in noi convalidati, leggendo che il vaccino (stafilococcico) veniva preparato da germi di cultura di agar di 24 ore, tenuto soltanto a 56° per un ora, la dove è risaputo, che per la sterilizzazione delle culture di stafilococco, di cui il Wright si serviva, è necessario tenerle almeno per 24 ore a 60.

A tale fine ho fatto due serie di ricerche: l'una in vitro e l'altra in vivo, attenendomi alle norme dettate dal Wright, onde accertarmi quanto di vero fosse in ciò.

Tecnica delle ricerche.

Si semina in agar uno stafilococco e l'indomani si fa l'emulsione in soluzione fisiologica, che si pone da trenta minuti primi a un ora in stufa. Si prepara una sospensione di questo in soluzione fisiologica nella proporzione di 10.000 germi per centimetro cubo, nel contempo si fa una spia per assicurarsici della sterilità del vaccino e il resto lo si pone in inattivatore. Per la conta dei germi alcune volte si procede adoperando il metodo del Wright stesso; cioè fatto uno striscio di un sangue mescolato a germi, si deduce il numero dei microbi dal rapporto del numero delle emazie e di quello dei microbi stessi in diversi campi microscopici, conoscendo il numero delle emazie per un millimetro cubo. Poichè tale metodo è un po' indaginoso dovendo rifare diverse miscele di emulsione scalare di germi e di emazie si è preferito, secondo suggerimento del prof. Lusena, fare diversamente. E cioè si mescola una goccia dell'emulsione originale in trenta centimetri cubi di soluzione fisiologica, dopo aver naturalmente contato approssimativamente il numero dei germi in camera Thoma-Zeiss come si fa per i globuli rossi e si ha così un vaccino contenente seicento volte meno germi. Immaginando di essere partiti da un'emulsione di circa 88.000.000 germi si otterrebbe, così diluita, una emulsione avente 140.000 germi per centimetro cubo. Di tale si mescola una goccia con cinque centimetri cubi di sangue e risulterà così una diluizione contenente 14.000 germi per centimetro cubo: l'ottimo trovato dagli A.A. sucitati per ottenere una azione epifilattica.

Si prende dal cuore di cavia nove centimetri cubi di sangue e si divide in due provette, di cui l'una A contiene 0,50 cc. di soluzione fisiologica e l'altra B contiene 0,50 di vaccino. Si pongono le due provette in termostato per tre ore, quindi si centrifuga, si separano i sieri e questi si distribuiscono in parti uguali in dieci provette.

Nel frattempo si preparano dieci diluizioni scalari di emulsione di stafilococchi vivi, partendo da una ansata di cultura in un centimetro cubo di brodo e 0,50 di questo diluito in un altro cc. di brodo e così via via. Un'ansata delle varie diluizioni di stafilococco vien posta nelle dieci provette, contenenti siero vaccinato e nelle dieci altre provette, contenenti siero nor-

male, quale controllo, cioè siero vaccino contenuto nella provetta B, e nella provetta A, di cui sopra si è detto. Da ciascuna di esse si fa uno striscio su agar-piastre o su agar-tubi, subito preparate le miscele e dopo una, due, sei, dodici, ventiquattro ore. Infine si fa la lettura della quantità di germi; cioè delle colonie in esse (piastre o tubi) contenute. Dal confronto si può rilevare il potere battericida del sangue vaccinato.

Pertanto a controllo del metodo suddetto, si esegue con lo stesso sangue, il metodo della clinica, suggerito dal Prof. Lusena per la prova di potere battericida per gli streptococchi.

Si diluisce in brodo una giovine cultura all'1/250: due goccie di questa si pongono in 2 cc. di sangue citratato e due goccie di tale miscela in 5 cc. di agar tubi, avendo così un contenuto nell'agar del 2 % di sangue. Ciò si fa subito e dopo due, quattro, dodici, ventiquattro ore, conservando in termostato la prima miscela di cc. 2 di sangue citratato, addizionato con le due goccie di cultura all'1/250.

Accludo i risultati delle esperienze così eseguite in vitro:

1ª-2ª - Modica o nessuna differenza del numero di colonie tra C. e V. (Dove per C. s'intende provette con siero normale, controllo, e per V. provette con siero vaccinato).

Presi dal dubbio che il così detto vaccino non fosse completamente sterile ed infatti le provette controllo mostravano qua e là qualche colonia, si è riportato l'emulsione a 60° in luogo che a 55°, come era dal Wright voluto e tenute per 24 ore in luogo di un ora in stufa. Assicuratici per trapianti in brodo e in agar della sterilità di essa, si è proceduto ad altre esperienze con la tecnica solita, su descritta.

3ª-4ª - Anche qui non si vede alcuna differenza da lasciarci supporre un maggior potere battericida del siero vaccino.

5ª - Notasi una modica differenza tra C. e V. solo dopo 8 e 12 ore.

6ª-7ª - Si adopera allora un'emulsione vaccinica, il cui numero di germi è di 5 milioni in luogo dei 14 mila adoperati e si nota, che il potere battericida del sangue è scomparso e nulla è la differenza tra C. e V.

8ª-9ª - Si adopera un vaccino alla dose di 100 mila germi e si nota, che anche qui il potere battericida è pressochè scomparso; nulla essendo la differenza tra C. e V. Si osserva anzi che in V. dopo 16 e 20 ore le colonie sono più rigogliose che in C.

10ª-11ª - Con un vaccino titolato alla dose di 12 mila germi circa non si nota alcuna differenza tra C. e V.

12ª-13ª - Eseguite l'esperienze con vaccino meno ricco in germi, avente all'incirca 10 mila germi, si nota che i risultati sono analoghi alle precedenti esperienze.

Dalle ricerche in vitro si può concludere che il vaccino stafilococcico per diventare sterile è necessario sia tenuto a 60° per 24 ore e non a 56° per trenta minuti o un'ora e che sopra tutto nulla è la differenza tra la serie di provette C. e V. Si ha così la prova che la vaccinazione in vitro manca e che nessun aumento vi è del potere battericida del siero così vaccinato.

Mancataci la conferma in vitro a quanto il Wright e i suoi assertori crederono di affermare, abbiamo volte le nostre ricerche, per maggiore tranquillità di spirito, in vivo. Ci siamo serviti come animali d'esperimento del co-

niglio, ma in luogo di procedere all'esclusione del tratto di giugulare come il suddetto A. praticava, a mezzo di legature, immediatamente dopo avere vaccinato l'animale, abbiamo proceduto come appresso:

Si preleva 5 cc. di sangue, che servirà come controllo e s'inietta nella marginale del coniglio del peso di circa Kg. 1-1,500 un cc. di vaccino stafilococcico avente circa 3 milioni di germi (dose consigliata dallo stesso Wright) quindi si preleva il sangue, presumibilmente così vaccinato, dopo un quarto, dopo mezza, dopo una, dopo due ore.

Pertanto si centrifuga il sangue controllo e il così detto vaccinato e separatene i sieri, questi vengono rispettivamente distribuiti in eguale misura in due serie di provette, costituite ciascuna di un numero di tre e che anche qui chiameremo C. e V. Quindi si versa in ciascuna di esse, aventi eguali quantità di siero, un'ansata di emulsione scalare di stafilococchi, ottenuti da cultura di agar di 24 ore.

Si tenga presente, che sono state adoperate solo tre provette per ciascuna serie, per brevità di tecnica; ma esse non sono progressive, corrispondendo ciascuna rispettivamente ai numeri 5, 7, 9, essendo queste diluizioni, tra le 10 fatte, sembrateci le più convenienti, come contenuto in numero di colonie. Un'ansata dei siero così addizionati, si semina in agar-piastre o in agar-tubi, subito dopo fatte le miscele e dopo 2, 6, 12 e 16 ore di permanenza in termostato.

Eccone i risultati:

1) Coniglio di Kg. 1,250, inoculato con vaccino stafilococcico nella dose di 3 milioni di germi. Non si nota alcuna differenza tra C. e V., nè dopo 1/4 nè dopo 1/2 e così via via fino alla 16ª ora.

2) Coniglio di Kg. 1, inoculato con vaccino tifico nella dose di 2 milioni e mezzo di germi. Anche qui non v'è differenza apprezzabile tra C. e V.

3) Coniglio di Kg. 1,200, inoculato con vaccino streptococcico nella dose di 3 milioni e mezzo di germi. Anche qui non si osserva la benchè minima differenza tra C. e V.

4) Coniglio di Kg. 1,500, inoculato con vaccino stafilococcico nella dose di 4 milioni di germi. Anche qui nulla di notevole si nota tra C. e V.

5) Coniglio di Kg. 1,300, inoculato con vaccino tifico nella dose di 3 milioni e mezzo di germi. Anche qui non v'è nessuna differenza tra C. e V.

Tralascio di riportare altre esperienze, eseguite sui conigli, avendo avuto sempre il medesimo risultato negativo.

Pur avendo constatato nessun aumento, anche qui, del sangue vaccinato di fronte al sangue controllo, ho voluto osservare quale fosse il comportamento di esso anche nell'uomo, potendo la specie animale influire sul determinismo di esso; per quanto il Wright afferma aver ottenuto un aumento battericida anche nei conigli. Profittando delle vaccinazioni, che si praticavano in clinica, in soggetti affetti da reumatismo articolare, ho esteso le ricerche anche su di essi. Certo qui per ragioni ovvie, non mi è stato possibile tener conto delle dosi di vaccino, stabilite, in rapporto al peso e l'esito negativo delle ricerche, anche qui, avuto, non può infirmarne il risultato, dato che anche in animale il reperto ne è stato uguale. La tecnica è stata identica a quella descritta. I dati sono i seguenti:

1) Paziente di 44 anni, affetto da reumatismo articolare afebbrile. S'inocula nella vena 20 milioni di germi (streptococchi). Si procede come è stato descritto per le esperienze sui conigli e si nota che tra C. e V. solo nella provetta terza, che corrisponde alla nona diluizione di emulsione di streptococchi, la meno ricca in germi, solo immediatamente v'è una lieve differenza, risultando una minore quantità di colonie in V. Nelle successive semine i risultati sono sempre stati pressochè identici.

2) Paziente di 40 anni, affetto da artrite secca afebbrile. S'inocula una emulsione di 30 milioni di streptococchi. I risultati sono negativi, nulla essendo la differenza tra C. e V.

3) Paziente di 38 anni, affetto da periviscerite (sindrome addominale destra). S'inietta in vena un vaccino contenente 25 milioni di streptococchi. Anche qui non si ha alcuna differenza apprezzabile tra C. e V. in tutte le ore sperimentate.

4) Paziente di anni 47, affetto da reumatismo articolare, subfebbrile. Viene inoculata una sospensione vaccinica di 30 milioni di streptococchi. Il risultato è identico ai precedenti.

5) Paziente di anni 22, affetto da reumatismo articolare recidivante. Dietro inoculazione di un vaccino, contenente 50 milioni di streptococchi, non si nota alcuna differenza tra C. e V.

6) Paziente di anni 45, affetto da ostio-artrite cervico-dorsale e scoliosi lombo-sacrale. Si pratica iniezione di vaccino di 30 milioni di germi. I risultati non sono dissimili dalle precedenti ricerche.

Per brevità ometto le esperienze ulteriori espletate, essendo tutte pressochè uguali alle suddette; avendo cioè tutte mostrato nessuna differenza tra C. e V.

Da esse, come da quelle *in vitro* e in animale, possiamo concludere che nel siero-vaccino o sangue-vaccino così detto, non si riscontra aumento del potere battericida, come vorrebbe il Wright. È da supporsi che il fenomeno da lui descritto sia da riportarsi a un meccanismo diverso da quello da lui invocato e che la immuno-trasfusione se riesce, come svariati AA. affermano, di grande vantaggio in alcune forme setticemiche, l'azione dovrà espletarsi non certo attraverso l'aumento del potere battericida del sangue. Certo non si può attribuire la negatività delle mie ricerche, al fatto di aver adoperato in prevalenza degli stafilo e streptococchi; germi non capaci di dare una immunità spontanea; dacchè anche le esperienze eseguite con l'Ebert han dato i medesimi risultati negativi. Neanche quindi l'ipotesi di Abrami può essere in questo caso invocata. Tale negativa constatazione di fatti, diligentemente osservati, non può infine essere attribuita ad errate condizioni sperimentali, dacchè ci si è sempre attenuti scrupolosamente alle ricerche originali del Wright, e ciò, sopratutto, per non cadere nello stato di negatività, da quegli detto di apofilassi, dovuto alle dosi poco appropriate di vaccino o a differente lasso di tempo.

Come si è visto, sono state adoperate dosi scalari di vaccino e fatte culture e ripetute in diversi tempi, onde colpire il momento migliore in cui l'effetto del vaccino si manifesta appieno, da egli detto di epifilassi. I reperti sono stati sempre costanti e con vaccino omologhi ed eterologhi e con diverse qualità di germi: stafilo, strepto, tifo ecc., e in vitro e in vivo (animale e uomo). Si può da tutto questo concludere, che l'aumento del potere battericida nel sangue trattato alla Wright *in vitro* o in vivo non si verifica o nell'ipotesi più favorevole si verifica così raramente che per sorprenderlo non si può neppure contare su esperienze diligenti e numerose.

RIASSUNTO.

L'A. facendo dei controlli immunitari ai concetti tecnici informatori della immuno-trasfusione alla Wright, viene alla conclusione, che nè in vitro, nè in vivo il potere battericida aumenta con la vaccinazione alla Wright, in contrasto colle affermazioni dello stesso Wright.

BIBLIOGRAFIA.

1. A. E. Wright. La Presse Médicale, n. 45, autunno 1919.
2. R. Ottenberg e K. Wallach. Proceed. of New York Society, 1919.
3. Paulucci. Haematologica, vol. I, fasc. IV, 1920.
4. L. Colebrook e J. Storer. The Lancet, n. 22, 1923.
5. Pagniez. La Presse Médicale, n. 30, aprile 1924.
6. Bonet e Lévy Waissmann. Ibid., n. 20, 1925.
7. M. P. Hebert. Ibid., n. 59, giugno 1928.
8. Trémolières e Frank. Soc. Méd. des Hôpit., ottobre 1930.
9. Emil Weill. La Presse Médicale, ottobre 1930.
10. Lenkowiez. Thèse de Paris, 1931.
11. M. M. Losier, Tzank, Dolsoce. Presse Médicale, n. 31, 1930.
12. Tzank, Hubert. Ibid., n. 59, 1932.
13. Lévy e Solal. Ibid., marzo 1933.
14. Harvier. Ibid., 1933.
15. Lusena. (V. in bibliografia del lavoro sull'*endocardite lenta* la citazione per es.: *metodo tecnico*).

III.

Clinica Medica Generale della R. Università di Genova
diretta dal Prof. Sen. Nicola Pende.

Sull'utilità della mia curva amminoacidemica nella semeiotica funzionale del fegato

per il prof. Michele Bufano, aiuto della Clinica.

Nel n. 6 c. a. di questo Archivio è comparso un breve lavoro dei dottori Lazzaro e Marotta, dell'Istituto di Semeiotica Medica di Roma, nel quale sono esposte alcune ricerche di controllo della mia curva amminoacidemica; e in base alle quali, ma molto più in base a considerazioni critiche, viene affermato « che la curva amminoacidemica, come prova di funzionalità epatica, non presenta un vantaggio considerevole sulle altre numerose prove proposte ».

Recentemente, nell'« Archivio per lo Studio della Fisiopatologia e Clinica del Ricambio », ho pubblicato un lungo studio sulla semeiotica funzionale del fegato, in cui ho esposto ancora tutti i fondamenti teorici della mia prova e tutte le numerose conferme cliniche e sperimentali. Ma, essendo il lavoro di Lazzaro e Marotta il primo che contraddica apertamente le mie prime affermazioni e le numerose altrui conferme, essendo la critica fondata su considerazioni di cui qualcuna merita attenta discussione, data anche la serietà dell'Istituto da cui il lavoro proviene, credo opportuno ritornare ancora brevemente sulla questione.

Le due ragioni essenziali della critica che gli AA. fanno alla mia prova, sono le seguenti:

1) il fegato non è il solo organo dove avviene la desamminazione degli aminoacidi, ma vi concorre in misura molto marcata il tessuto renale;

2) i risultati della prova non sono lo specchio fedele della funzionalità epatica perchè non si esclude l'azione assorbente dei muscoli sulla glicocolla iniettata.

La prima obbiezione scaturisce dalle non più recenti ricerche di Krebs sulla fisiologia dei reni, studiata *in vitro*, su fette di reni sopravviventi, col metodo di Marburg. Krebs avrebbe visto con questa tecnica che fette di rene di cavia *in vitro* sono capaci di deamminare per via ossidativa gli ammino-

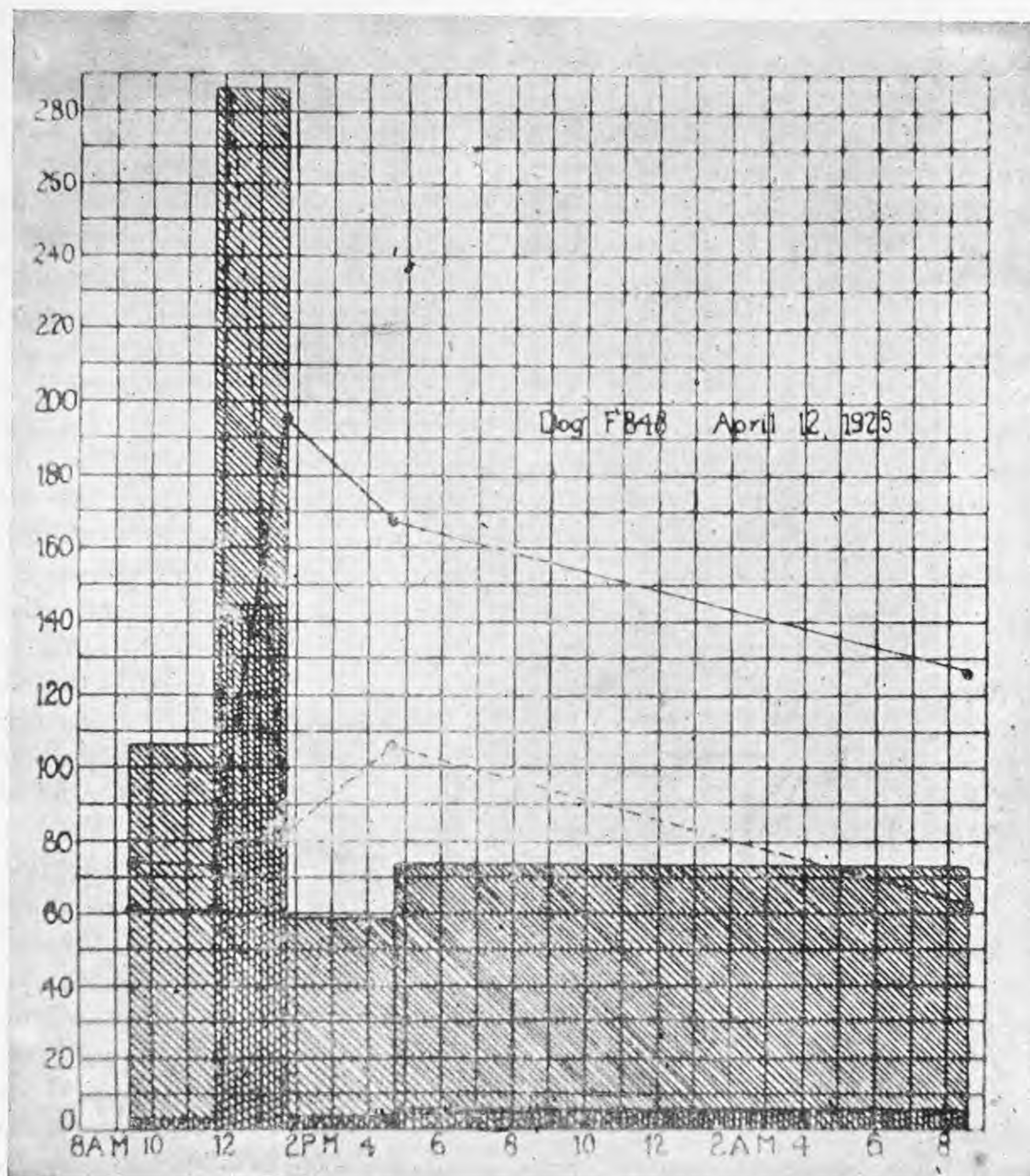



Fig. 1. — Cane a digiuno, non epatectomizzato. In A, iniezione endovenosa di gr. 1 di glicocolla per chilo. La curva continua mostra il decorso dell'urea nel sangue in mmgr. ‰, la curva tratteggiata quella dell'azoto amminico nel sangue. Il contenuto dell'azoto amminico nelle urine è mostrato da rettangoli a tratti verticali, quello dell'azoto ureico con rettangoli a tratti obliqui. Sull'asse delle ascisse le ore dell'esperienza.

Riprodu?. fot. da Bollmann, Mann, Magath).

acidi aggiunti al liquido nutritizio, trasformando il gruppo amminico in ammoniaca. Da queste ricerche sarebbe stata ricavata la conclusione che i reni hanno normalmente la funzione di deamminare gli amminoacidi, generando ammoniaca, che dal fegato sarebbe poi trasformata in urea.

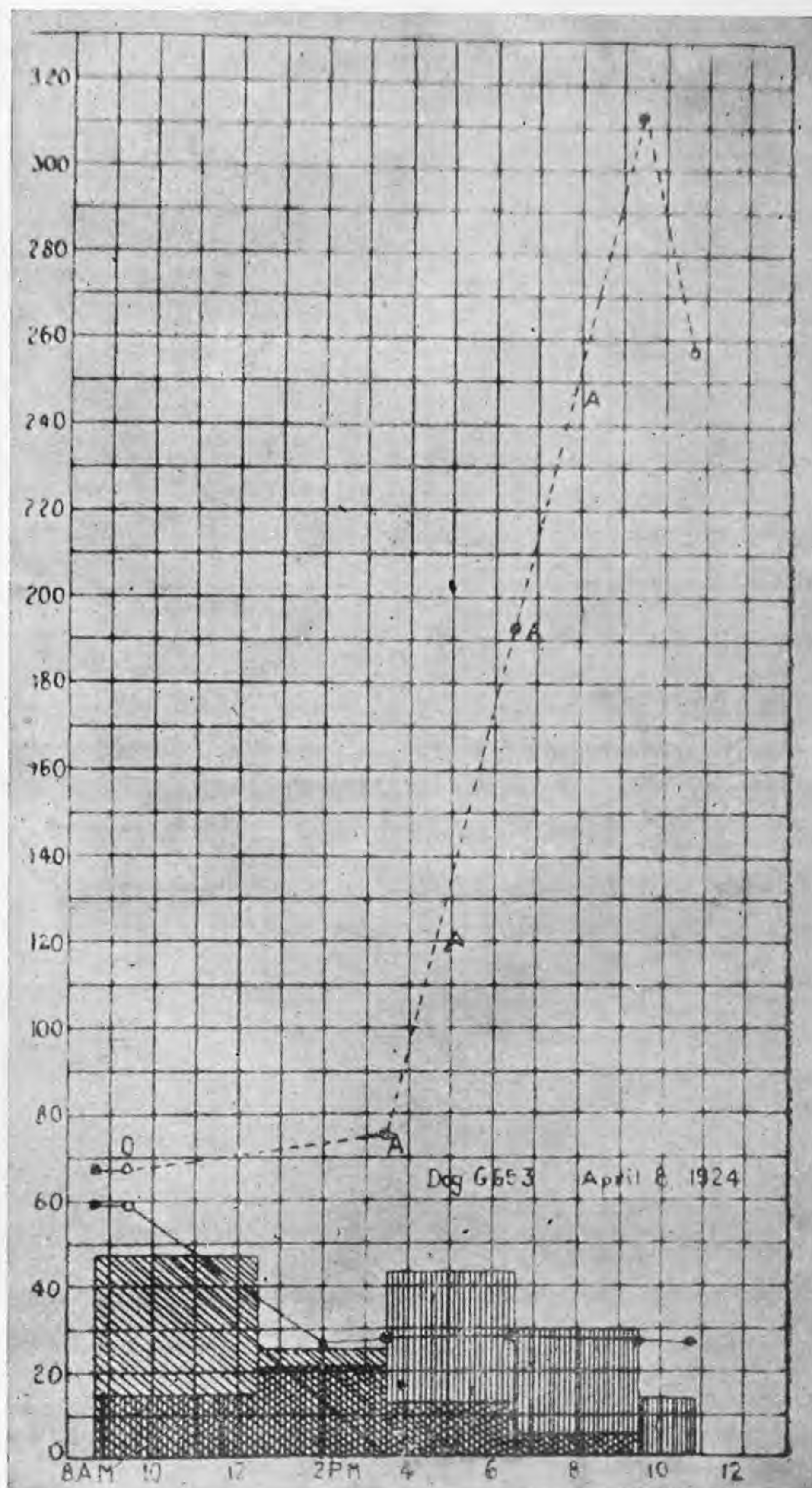



Fig. 2. — Nel punto A iniezione intravenosa di gr. 0,250 di glicocolla per chilo, dopo la totale epatectomia in O. La curva tratteggiata indica il decorso dell'amminoacidemia, la curva continua, quello dell'urea nel sangue, in mmgr. di azoto ‰. Il contenuto dell'azoto amminico nelle urine è indicato da rettangoli a tratti verticali, quello dell'azoto ureico con rettangoli a tratti obliqui. Sull'asse delle ascisse le ore dell'esperienza.

Riproduz. fot. da Bollmann, Mann, Magath).

Credo che i risultati di tali ricerche, non più recenti e, a quello che so, non ancora confermate (nella nota degli AA. non si accenna a conferme), debbono essere accolti con la più grande cautela. Perchè ritengo enormemente azzardato riferire ai reni normali, normalmente funzionanti, innestati normalmente nel circolo sanguigno generale, le conclusioni tratte dall'osservazione di fenomeni mostrati da *fette* di reni *sopravviventi* di *cavia*, immesse in liquidi nutritizi che non sono sangue. Le esperienze di Krebs potranno anche essere interessanti, ma a patto che si faccia dir loro solo quello che possono dire, e non altro: cioè i risultati valgono solo per pezzi di organo, nelle condizioni specialissime in cui si lavora, tutt'altro che fisiologiche e normali. Specialmente poi quando esistono dati di fatto irrefragabili, perchè ottenuti con tecniche e dispositivi sperimentali, che con la logica più stretta ci portano a concludere il contrario.

E in questa questione è proprio così. È dimostrato in maniera, come dicevo, irrefragabile, da ricerche di altri AA. degnissimi di fede, ripetutamente confermate, ed eseguite con tecniche e dispositivi sperimentali molto più idonei di quelli di Krebs, che i reni non intervengono assolutamente nel determinismo delle curve amminoacidemiche e che non sono assolutamente capaci di supplire la funzione deamminante del fegato estirpato.

E qui mi riferisco alle oramai classiche ricerche di Mann, Bollmann e Magath, da cui riporto le figg. 1 e 2.

L'iniezione endovenosa di glicocolla in un cane sano, in fortissime dosi a paragone di quelle che uso io nella mia prova (1 gr. per chilo di peso), determina immediatamente una fugacissima elevazione dell'amminoacidemia e dell'urea nel sangue e dell'amminoaciduria e dell'eliminazione renale dell'urea. Ma, dopo 2 ore, l'amminoacidemia ritorna su per giù ai valori di partenza ma l'urea nel sangue diminuisce meno lentamente e resta sempre alta sui valori iniziali, mentre l'amminoaciduria torna i valori di partenza, e aumenta spiccatamente, per tutta la durata dell'esperienza, l'eliminazione dell'urea (vedi fig. 1). Viceversa, immediatamente dopo il completamento dell'epatectomia, l'iniezione endovenosa di glicocolla fa salire un po' più lentamente l'amminoacidemia, che resta alta sul livello iniziale per tutta la durata dell'esperienza, mentre l'urea nel sangue diminuisce e nelle urine diminuisce fino a scomparire l'urea, e l'azoto amminico, alto nelle prime ore dopo l'iniezione, diminuisce nelle urine infine gradatamente (vedi fig. 2). In questo caso la curva dell'amminoacidemia ha una notevolissima rassomiglianza con quelle che sempre trovo nei gravi casi di epatoinsufficienza. Le ricerche di Mann, Bollmann e Magath sono state punto per punto confermate; in Italia da Perroncito.

Da questo si deduce che i reni non sono assolutamente capaci di supplire la funzione deamminante del fegato, o, per esprimerci in maniera più aderente ai fatti, non sono assolutamente capaci di far decorrere l'amminoacidemia dopo iniezione endovenosa di amminoacidi nei cani epatectomizzati come nei cani sani. Non si può dubitare, a meno di voler negare evidenze solari, che il decorso assolutamente diverso delle due curve amminoacidemiche dipende solo ed esclusivamente dalla presenza del fegato.

E a rincalzo di questa osservazione cito l'altro fatto fondamentale, concordemente osservato da varii ricercatori di varie Scuole in diverse parti del mondo: in Germania da Schlossmann, nell'Istituto di Farmacologia di Düs-

seldorf; in Argentina da Re nell'Istituto di Fisiologia del prof. Houssay a Buenos Ayres; in Italia nella nostra Clinica da De Flora; in Egitto da Cerqua nell'Istituto di Anrep al Cairo: che la curva amminoacidemica, provocata nello stesso modo, ha identico decorso nello stesso cane prima e *immediatamente dopo* la nefrectomia bilaterale. Questo fatto, definitivamente acquisito,

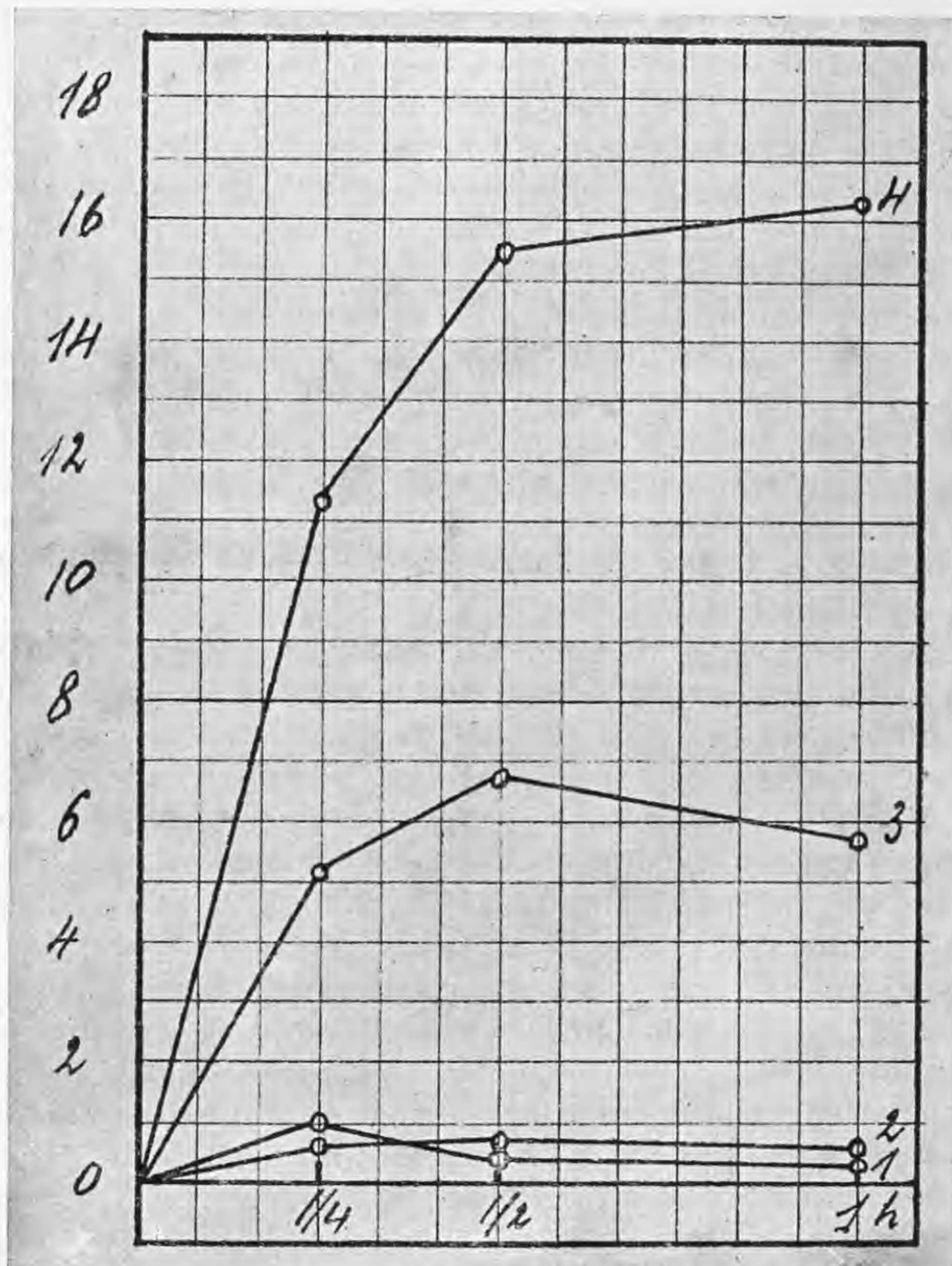



FIG. 3. — Curve amminoacidemiche in cane di 16 kg. La curva n. 1 è stata eseguita prima della nefrectomia bilaterale; la curva n. 2, 12 ore dopo (A. R., gr. 0,040 %); la curva n. 3, 24 ore dopo (A. R. gr. 0,066 %); la curva n. 4, 38 ore dopo (A. R. gr. 0,110 %). Morte dopo 42 ore.

(*De Flora*).

dimostra all'evidenza che i reni in sito e normalmente funzionanti non hanno la minima influenza sulla curva amminoacidemica.

Nè potrebbesi, in appoggio alla sospettata funzione deamminante i reni, citare le alte curve amminoacidemiche riscontrabili nei reni grinzi, con insufficienza renale ed uremia vera, come il caso osservato dagli AA. Già da un pezzo nella nostra Clinica De Flora sia sperimentalmente nel 1932, sia

clinicamente (Congresso della Soc. Ital. di Med. Inter. di Pavia, 1933) ha visto che l'insufficienza renale grave porta ad un grado spiccatissimo di insufficienza epatica. Le curve amminoacidemiche alte non si osservano immediatamente dopo la nefrectomia bilaterale, ma dopo parecchie ore, quando si manifesta in pieno la sindrome di uremia; non sono quindi attribuibili all'abolizione della funzione renale, ma agli effetti di questa abolizione sul fegato. La fig. 3 rappresenta una delle più tipiche esperienze di De Flora confermate in ciò anche dalle citate esperienze di Cerqua. Si noti la perfetta somiglianza delle curve amminoacidemiche prima e dopo la nefrectomia bilaterale, e come invece le curve abbiano un decorso più alto a mano a mano che, con l'aumentare dell'azotemia, si impianta la uremia vera e si avvicina la morte.

Bastano queste due serie di fatti obbiettivi, per poter affermare con tutta sicurezza che nel determinismo delle curve amminoacidemiche dopo iniezioni endovenose di amminoacidi i reni non entrano assolutamente per nulla, ma che vi entra esclusivamente il fegato.

E le ricerche di Mann Bollmann e Magath e quelle di Re rendono inaccettabile l'ipotesi che anche il tessuto muscolare possa supplire il fegato asportato o separato dal circolo sanguigno nel deamminare gli amminoacidi. Non v'è nessun fatto, sia clinico che sperimentale, che dimostri in modo indubitabile che il fegato possa essere supplito nella sua funzione deamminante. Il fatto citato dagli AA. che la riduzione della massa epatica fino a un decimo non altera in modo dimostrabile la desamminazione della formazione di urea (Peters e van Slyke), e che non rappresenta una novità perchè fin dal 1907 Micheli e Borrelli hanno visto che i malati di cirrosi epatica atrofica possono deamminare a poco a poco parecchia glicocolla somministrata per bocca, non dimostra che il fegato può essere supplito in questa funzione, ma dimostra che il tessuto epatico funzionante, anche ridotto ai minimi termini, la compie molto attivamente e che la sua massa è già superflua per le normali funzioni.

Inoltre in una data malattia epatica la mia curva non deve necessariamente avere lo stesso decorso, *perchè questo non dipende dalla natura della malattia in sè, ma dalla quantità di parenchima glandolare che resta illeso e funzionante, e che può essere diversa nei singoli casi della stessa malattia, e anche nello stesso caso nei vari stadi della malattia.* Per cui io feci l'affermazione, che a torto gli AA. adducono a dimostrazione della scarsa utilità della mia prova: essere cioè la mia curva non svelatrice di malattie specifiche del fegato a seconda del suo decorso, ma indicatrice del grado maggiore o minore di conservazione della funzione del fegato. Posso ancora ribadire quest'affermazione, non certo frutto di profonde cogitazioni, ma scaturente spontanea e valevole per ogni prova di funzionalità di qualsiasi organo, fatta nel 1933, con altri due anni di esperienza mia e altrui.

Alla seconda obbiezione fondamentale degli AA., cioè che i muscoli non possono non turbare l'esito della prova perchè possono assorbire in primo tempo la glicocolla iniettata, ho già fin da principio cercato di porre riparo con l'eseguire la prova dopo il più assoluto e nel più assoluto riposo, e col dare un maggior valore alle cifre ottenute dopo mezz'ora, o un'ora dall'iniezione di glicocolla. Tuttavia ho sempre riconosciuto che il potere assorbente dei muscoli è l'unica causa di errore che può, se pur in minimo grado, turbare la dipendenza del decorso dalla sola funzionalità del fegato. E questo argomento mi è stato sempre rinfacciato, come ritornello obbligato, da quei pochissimi

che solo in base a considerazioni critiche, *mai in base a controllo clinico o sperimentale*, si sono espressi scetticamente sul valore della mia prova. *Ma questo inconveniente non è solo della mia prova, ma di tutte le prove cliniche, specie di quelle fondate sulla somministrazione di carichi sia per via orale che parenterale.* Io non so cosa si vuol pretendere da una prova clinica; forse di impiantare sul malato una esperienza di circolazione artificiale del fegato, isolandolo momentaneamente da tutto il resto dell'organismo? Le prove funzionali, ritenute ancora oggi fondamentali nella semeiologia renale, della concentrazione e dell'acqua non sono anch'esse talvolta profondamente alterate dalle influenze dell'extrarene sul ricambio idrico? E tuttavia chi si sentirebbe di farne a meno nello studio dei nefropazienti?

Però, malgrado quest'unica e trascurabilissima causa d'errore, affermo ancora che la mia prova, se non è l'optimum desiderabile, è sempre la meno imprecisa di tutte le altre. Quest'affermazione la faccio in base alle considerazioni, che la prova indaga una funzione che è specifica o, a volere ammettere tutti i dubbi, pressochè specifica del fegato; che ha il solo trascurabilissimo inconveniente di essere turbata dall'azione assorbente dei muscoli sulla glicocolla iniettata, mentre tutte le altre prove di inconvenienti ne hanno parecchi; che si basa su irrefragabili risultati sperimentali; che dopo 7 anni di uso generale ha dato sempre i migliori, più attendibili e più sensibili risultati; che infine è stata sempre collaudata da tutti gli svariati controlli sperimentali.

D'altra parte faccio notare che le curve amminoacidemiche eseguite secondo la mia tecnica, ottenute nei sani dagli AA., sono state sempre uguali alle mie. E gli AA. in solo 4 malati di cirrosi di Laënnec, in due hanno trovato le mie curve di insufficienza, in due forse le mie curve di torpore funzionale. Dico forse perchè gli AA. non comunicano le cifre ottenute. In sei casi di ittero catarrale hanno trovato sempre curve di insufficienza o di torpore funzionale. Come ognuno vede, anche da questa casuistica (se pure alquanto scarsa per aver valore di controllo) il valore clinico della mia prova, prova di efficienza funzionale del fegato e non indice discriminante dell'una o dell'altra malattia epatica, non esce contraddetto, ma pienamente confermato.

Infine gli AA. hanno visto che dopo l'iniezione di glicocolla aumenta di poco l'ammoniemia, sia nei sani sia, più a lungo, negli epatoinsufficienti. L'urea nel sangue aumenta minimamente e incostantemente sia nei normali sia nei malati di fegato. Tale fatto essi interpretano come effetto dell'azione deamminante e ammoniogenetica dei reni sulla glicocolla iniettata: interpretazione che a me pare non sicuramente dimostrativa, poichè non v'è nulla che contraddica l'altra, che cioè l'aumento lieve dell'ammoniemia sia dovuta alla funzione deamminante e ammoniogenetica e poi ureogenetica del fegato, rapida quando è sana, lenta quando è insufficiente e quando l'organismo ha l'equilibrio acidi-basi orientato nel senso dell'acidosi, quindi bisognevole di maggior quantità di ammoniaca. Gli AA. citano che Thannhauser avrebbe interpretato l'aumento dell'ammoniemia immediatamente dopo il completamento dell'epatectomia come dovuto a deamminazione degli amminoacidi da parte dei reni. Invece Mann e Collaboratori interpretarono ciò più giustamente con l'ammettere che i reni generano l'ammoniaca dall'urea residua per combattere l'acidosi umorale, e che l'ammoniaca poteva anche provenire

dall'intestino. Ma a questo punto credo bene far parlare gli AA. americani, che così concludono un loro fondamentale lavoro dedicato alla questione:

« After removal of dog's liver there is complete cessation of the formation of urea and the administration of ammonia is followed by its recovery in the urine and tissues as ammonium salts without conversion to urea, as is found in normal animals. Because of this failure of formation of urea after removal of the liver, the ammonia in the blood and tissues is usually found to be considerably raised. *A considerable portion of this ammonia apparently arises from the gastro intestinal tract and appears to be quite indipendent of the ammonia in the urine. The ammonia in the urine following hepatectomy is dependent on the acide-base equilibrium of the body to about the same extent as is found in normal animals.* The liver does not appear to be necessary for the regulation of neutrality, *which is concerned in the formation of ammonia in the urine if sufficient urea is present.*

The urea in the blood, tissues and urine progressively decreases following hepatectomy and as the amount of performed urea in the body becames depleted the concentration of urea in the urine becames extremely low. *With but minimal amounts of urea in the urine the ammonia in the urine is likeweise decreased, altough large amounts of amminoacids, uric acid and creatinine was present. The administration of these substances is without effect of the amount of the ammonia in the urine, but the administration of urea is followed by a marked increase of the ammonia in the urine. This appears to be proof that urea is the origin of ammonia in the urine* ». Le quali conclusioni dicono in altre parole che nei cani epatectomizzati, ma con i reni a posto e intatti, solo l'urea può dare origine all'ammoniaca, non assolutamente gli amminoacidi.

Tutto ciò per dimostrare, e sull'argomento non intendo più ripetermi perchè qui e altrove ho già scritto e discusso anche troppo, che *la funzione deamminante dei reni normali e in sito non poggia finora su alcun dato di fatto sicuro e convincente.*

RIASSUNTO.

Breve replica ad un lavoro dei dott. Lazzaro e Marotta, per dimostrare che le loro critiche alla curva amminoacidemica dopo carico di glicocolla come prova di funzione epatica (prova di Bufano) non sono tali da togliere a questa prova il merito di essere la migliore e la più veridica, almeno fino al momento attuale.

Per le indicazioni bibliografiche degli AA. citati nella presente nota rimando al mio lavoro comparso su « Archivio per lo Studio della Fisiopatologia e Clinica del Ricambio », 1935.

IV.

Ospedale Civile Baratto - Schio - Reparto Medicina
Direttore: Prof. A. Gasparini.

Un caso di anemia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria tipo Marchiafava.

Dott.: S. Trestini, assistente.

Ben scarse sono le osservazioni cliniche di questa forma morbosa decorrenti con emoglobinuria ed emosiderinuria. Se infatti non sono eccezionali le osservazioni di anemia emolitica con crisi di emoglobinuria (Manini, Sisto, Chauffard e Vincent, Chauffard e Troisier, Ceconi e Biffis e qualche altro), ben pochi casi si conoscono che corrispondano in tutto alle caratteristiche indicate nella definizione che dal Marchiafava è stata data alla forma morbosa di cui ci occupiamo. Anemia emolitica a decorso cronico, acquisita, con o senza ittero, senza splenomegalia, con tipo ematico che rivela un'alterazione della emopoiesi midollare, con eliminazione perpetua per i reni della sostanza colorante dei globuli rossi disfatti, convertita in emosiderina come è provato dalla reazione positiva del Ferro, in forma granulare libera o dentro le cellule renali, o raccolta in cilindri, una vera emosiderinuria. Questa costituisce il sintoma più notevole per il quale questa forma di anemia emolitica si distingue da altre simili.

Lasciando da parte la questione, se una separazione di due forme cliniche distinte dal lato della presenza o meno dalla emosiderinuria sia giustificata oppure no, come ritiene il Micheli, è certo che la constatazione di questo peculiare fenomeno costituisce una rarissima evenienza. Ed infatti nella letteratura vi è un caso di Lazzari e Marchiafava corredato dall'esame istologico dei reni in preda ad emosiderosi. Un altro caso studiato da Micheli prima e poi da Marchiafava, caso che ha servito a individuare nella sua fisonomia clinica la forma morbosa, uno di Villa e uno pubblicato nel 1933 da Lolli. Perciò il caso di recente osservato e seguito per vari mesi assume una certa importanza, onde fui consigliato di illustrarlo dal mio Primario prof. A. Gasparini, che mi ha pure guidato nelle osservazioni cliniche e di laboratorio.

V. N., anni 28, contadina, figlia di ignoti. Fu ricoverata, poco dopo la nascita, in un asilo di maternità a Vicenza dove rimase un mese; successivamente ebbe allattamento mercenario in una famiglia che non presentava alcuna tara patologica. Dentizione, deambulazione, sviluppo psichico e somatico normali; mestruò a 15 anni e fu

sempre in seguito regolare per ritmo e quantità. Attese ai lavori casalinghi e campestri conducendo una vita di fatiche fisiche continue, alimentandosi con vitto sano ma scarso. A 19 anni sposò un uomo sano. Ebbe sei gravidanze di cui la quarta abortiva al quarto mese per cause imprecisate. I figli sono tutti vivi e sani, uno di essi ebbe una polmonite franca, un altro la difterite. Tutti assieme con la madre soffersero di pertosse guarita senza alcuna conseguenza. Non fu mai in zone malariche. Nega lue e malattie veneree. Sofferse di morbillo, e s'ammalò di pertosse all'età di 27 anni come abbiamo sopra accennato; sembra non abbia sofferto nessun'altra malattia dell'infanzia.

Nell'aprile 1934 senza alcuna causa, se si eccettuino gli strapazzi fisici da lavoro eccessivo con scarsa nutrizione, cominciò accusare profonda astenia al punto da non riuscire a compiere gli abituali incarichi domestici. Comparve pure un dolore vago alla regione lombare più accentuato a sinistra che non aumentava con i movimenti. Tale stato di debolezza e di malessere generale durò circa una diecina di giorni; poi si ristabilì completamente e riprese le proprie occupazioni. Stette bene per circa un mese quando (maggio 1934) ricomparve ancora un senso di astenia profonda e di languore che diminuiva con l'ingestione dei cibi. L'alvo era regolare, però la paziente asserisce di aver sempre emesso ad intervalli varî qualche ascaride insieme con le feci. Qualche giorno dopo da che erano ripresi i disturbi suaccenanti notò l'emissione di orine di color nerastro come cioccolatto, abbondanti, il che durò per un giorno. Nei giorni successivi le orine andarono facendosi da rosse molto cariche gradatamente sempre più chiare, mantenendo però sempre un sedimento di un giallo ocraceo. Da questo momento, fino all'epoca del ricovero all'ospedale, sembra non siano state notate da parte dell'ammalata altre anomalie caratteristiche macroscopiche a carico delle orine. La paziente in questo frattempo ebbe una diminuzione di peso di circa 8 Kg. e la cute assunse un colorito giallo paglierino. Sembra non vi fosse ittero alle sclere. L'astenia e il malessere generale si accentuarono, comparve allora tosse ed espettorato, febbre a 38°,5 che persistette per una quindicina di giorni per cui l'ammalata fu inviata ad un dispensario antitubercolare e da questo venne ricoverata in osservazione nel Sanatorio Vittorio Emanuele III di Schio, ove entrò il 10-VII-1934. Al momento dell'entrata la tosse e l'espettorato erano scarsi, persisteva qualche lieve punta febbrile, astenia e deperimento generale notevole con scarso appetito. Alvo e diuresi regolari

All'esame obbiettivo si riscontra:

Aspetto di persona non molto sofferente. Sistema scheletrico regolare. Condizioni di nutrizione piuttosto scadenti. La cute ha una tinta pallida a fondo giallo paglierino. Mucose visibili pallide, nulla all'apparato linfoghiandolare superficiale. All'apparato respiratorio qualche sibilo sparso sui due emitoraci, null'altro di notevole. Cuore nei limiti normali; la punta batte alla quinta costa sull'emiclaveare. Alla punta il primo tono è vibrato. Addome trattabile indolente in ogni suo punto con suono timpanico ovunque. Fegato in alto alla quinta costa sull'emiclaveare, si riesce a palpare il margine liscio molle e indolente subito sotto all'arcata costale sull'emiclaveare durante le profonde inspirazioni. Milza tra l'ascellare media e l'anteriore; non si palpa.

L'esame radiologico del torace dà un reperto completamente e ripetutamente negativo. Negativo per il bacillo di Koch riesce l'esame dello scarso espettorato; molto lievemente positiva la cutireazione della tubercolina.

Esclusa quindi una lesione tubercolare polmonare l'ammalata passa al reparto medico dello stesso ospedale per ulteriori indagini (10-VII-1934).

L'urina è di colorito giallo pallido con peso specifico 1025; quantità media giornaliera di 1.300 cc., nessun dato patologico se si eccettui la presenza di urobilina in forte quantità e qualche frammento di cilindro granuloso nel sedimento.

L'esame morfologico del sangue dà il seguente reperto: globuli rossi 2.860.000; globuli bianchi 2.800; emoglobina 50; valore globulare 0,89. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 41 %, eosinofili 1 %, monociti 10 %, linfociti 48 %. A carico della serie rossa spiccata anisocitosi con qualche macrocita ipercromico.

Reazione di Hiymans van den Bergh diretta negativa, indiretta nettamente positiva. Resistenza globulare minima 0,55, massima 0,35.

Pressione arteriosa al Pachon: 140/80.

Reazione di Wassermann: negativa.

All'esame delle feci nulla di particolare.

Dopo dieci giorni quando è già scomparsa anche quella piccola fenomenologia bronchitica accennata, senza alcuna causa apparente l'ammalata durante la notte emette circa 2 l. di orina di colorito nerastro di peso specifico 1030, che all'esame clinico presenta albumina in buone quantità, con una reazione alla benzidina molto positiva e all'esame microscopico: una forte quantità di granulazioni di color giallo ocraceo splendenti isolate od in ammassi, cellule con caratteri di cellule renali cosparse delle medesime granulazioni, cilindri pure essi infiltrati di granulazioni del medesimo aspetto, non globuli rossi. La paziente rimane molto abbattuta e la cute ha assunto un colorito pallido paglierino ancor più accentuato. Non febbre. L'esame delle feci dà sangue presente alla benzidina, con globuli rossi in parte alterati, uova di ascaridi e di tricocefalo.

Le urine nei giorni seguenti si mantengono per qualche tempo rossastre con un reperto identico al precedente andando schiarendosi sempre più, ma lasciando però sempre un po' di sedimento di colore giallo-rugginoso sul fondo del vaso. Viene fatta la reazione dell'emosiderina con soluzione di acido idroclorico all'1 % e soluzione di ferro-cianuro potassico al 2 %; sul fondo della provetta si deposita un sedimento color turchino che all'esame microscopico dimostra lo stesso reperto dell'esame del sedimento anzidetto ma con granulazioni nelle cellule e nei cilindri di spiccato colore turchino; evidentemente la reazione del ferro ha dato un risultato nettamente positivo dimostrato dalla reazione cromatica caratteristica.

L'esame morfologico del sangue dà: globuli rossi 2.610.000, globuli bianchi 2768. Emoglobina 50. Valore globulare 1,04, formula leucocitaria invariata, spiccata anisocitosi con qualche macrocita ipercromico; resistenza globulare minima 0,95, massima 0,35; feci con sangue presente, qualche globulo rosso conservato.

Presentando la paziente qualche dolenzia vaga all'addome associata alla ripetuta constatazione della presenza di sangue e di muco nelle feci viene eseguito un esame radiologico del tubo digerente che fa rivelare note di colite catarrale. L'esame del succo gastrico dopo il pasto di prova dà acido cloridrico libero presente: acidità totale 1,85 %, acido lattico assente. Non sangue nel succo gastrico.

S'inizia la cura di ferro a forte dose (gr. 1,25 al giorno di ferro ridotto all'idrogeno) e dopo 15 giorni si rinnova l'esame morfologico del sangue riscontrando invariato il reperto dei globuli rossi: 2.750.000, emoglobina 75, globuli bianchi 6000, valore globulare 1,38. Nella serie rossa notasi la presenza di numerosi macrociti ipercromici con qualche globulo rosso nucleato normoblasta, e un megaloblasta su circa mille globuli rossi. Reticolociti 7 %. Nell'esame delle urine persiste sempre invariato il sedimento emosiderinico ma di quando in quando si presentano crisi di emoglobinuria che perdurano 1 o 2 giorni, che s'iniziano di solito durante la notte, ad ogni modo sempre con maggior quantità di emoglobina nelle urine emesse durante la notte. Si inizia una cura con somministrazione per os di fegato (200 gr. al giorno di fegato semicrudo) che viene protratta per circa un mese e mezzo; al termine di questa non si nota alcuna variazione sensibile nel reperto del sangue arrivando ad un massimo di 3.200.000 globuli rossi con valore globulare superiore all'unità e con il reperto perniciosiforme precedentemente segnato. Nelle urine si ha un sedimento sempre ricco di cilindri granulosi emosiderinici. Viene eseguita la reazione di Donath e Landsteiner che riesce negativa. Per vedere quali modificazioni possa apportare la spleno-contrazione sulla resistenza globulare e sulla emosiderinuria si eseguiscono le ricerche dopo una iniezione di adrenalina. Nessuna sostanziale modificazione del comportamento della emosiderinuria; la resistenza globulare risulta prima della iniezione: resistenza minima alla soluzione di cloruro sodico 0,65 ‰, resistenza massima 0,35 ‰, dopo un'ora dall'iniezione resistenza minima 0,55 ‰, massima 0,35 ‰.

Frattanto la paziente ha un po' migliorato le condizioni generali, è aumentata di peso (Kg. 3) ed è cessata l'emoglobinuria. Per sua richiesta l'ammalata viene dimessa dopo 3 mesi circa di cura; gli esami del laboratorio danno al momento dell'uscita (11 settembre 1934) globuli rossi 3.250.000, globuli bianchi 4000, emoglobina 85, valore globulare 1,16; formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 55 %, basofili 1 %, eosinofili 1 %, linfociti 40 %, monociti 3 %; reticolociti 7 %; numerosi macrociti ipercromici; 1 globulo rosso nucleato normoblasta e un megaloblasta su 1000 globuli rossi. Reazione di Van Den Bergh indiretta positiva (+++) diretta negativa. Resistenza globulare minima 75, massima 40. Nelle urine urobilina e cilindri granulosi che danno la reazione del ferro con

forte evidenza. La cute presenta colore giallo paglierino. Il reperto della milza e del fegato è invariato in confronto con quello dell'epoca di entrata.

L'ammalata per circa tre mesi permane nelle condizioni in cui si trovava al momento dell'uscita. Però ebbe per tre volte, ad intervalli di tempi varî, emissione di urine molto scure, nerastre (simili a quelle avute anche durante la permanenza all'ospedale) con successiva modificazione del colore dell'urina stessa gradatamente dal rosso carico al giallo paglierino, sempre con un po' di sedimento biancastro, mentre la tinta della cute e delle sclere assumeva una più marcata tinta giallo-paglierina che andava attenuandosi col migliorare della condizione urinaria. Le feci furono sempre ricche di muco; appetito sempre buono. Mai febbre, non tosse.

Ai primi di gennaio 1935 si manifesta tosse con espettorato e dolori vaghi nella regione lombare e toracica, senza febbre. La tosse scompare senza nessuna cura, però venendo l'ammalata colta da forte astenia e malessere generale con qualche dolore addominale ed emissione di ascaridi, viene a farsi vedere ambulatoriamente. Si presenta in condizioni generali scadute sempre con colore della cute, e delle sclere giallo-paglierino. Non tosse nè escreato, non temperatura febbrile. Al torace ipofonesi alla sopraspinosa destra. Qualche sibilo sparso per tutto l'ambito polmonare. Cuore nei limiti, normale alla punta, il 1° tono è un po' coperto da un rumore dolce.

Addome globoso, trattabile lievemente dolente in sede appendicolare e lungo il decorso del colon. Milza all'ascellare anteriore, si riesce appena a palparla nelle profonde inspirazioni. Fegato alla VI costa sull'emiclaveare; a stento nelle profonde inspirazioni si palpa sull'emiclaveare il margine inferiore, molle, liscio, indolente. L'utero all'esplorazione appare un po' più ingrandito della norma con collo parzialmente rammollito. La paziente è infatti amenorroica per gravidanza in secondo mese.

Esame dell'urina: albumina, sangue e glucosio assenti: urobilina presente, emosiderinuria molto evidente. Numerosi cilindri granulosi che danno il classico reperto dell'emosiderina con qualche globulo bianco.

Esame morfologico del sangue: emoglobina 65, globuli rossi 3.000.000, globuli bianchi 4000, valore globulare 1,08; formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 45 %, eosinofili 5 %, linfociti 47 %, monociti 3 %; reticolociti 5 %, piastrine 120.000. Nella serie rossa notasi anisocitosi con macrociti ipercromici e qualche globulo rosso nucleato normoblasta.

Resistenza globulare minima 70, massima 35.

Pressione arteriosa al Pachon massima 130, minima 65. Azotemia 0,40 ‰, calcemia 7 ‰, reazione di Wassermann negativa. Reazione di Van Den Bergh diretta negativa, indiretta positiva (+++).

Dall'esame chimico delle feci sangue assente; l'esame microscopico dà il reperto di numerose uova di ascaridi, qualche globulo rosso e muco in abbondante quantità.

Il modo di insorgere della malattia, il suo decorso clinico e i reperti di laboratorio non lasciano alcun dubbio sulla diagnosi di questa forma morbosa presentando essa tutti i caratteri clinici della anemia emolitica con emoglobinuria-emosiderinuria tipo Marchiafava: crisi di emoglobinuria di frequenza e intensità varia, indipendenti da qualunque influenza esterna, verificantesi per lo più durante la notte; eliminazione continua di emosiderina con le urine; anemia a tipo emolitico, con valore globulare eguale o superiore alla unità, con resistenza osmotica globulare pressochè normale; leucopenia, con neutropenia assoluta e relativa; ittero appena accennato; scarso tumore di milza.

L'inizio subdolo a decorso lento e progressivo, che importa la prognosi ad un giudizio di gravità, notati nella nostra ammalata rientrano pure nel quadro comune della forma morbosa, per quanto almeno è stato osservato nei pochi casi fino adesso pubblicati. Una nota peculiare molto importante del caso descritto sta nei caratteri di perniciosità rilevati nel reperto ematico

e denunciati, dalla presenza di macrociti ipercromici e dal valore globulare di norma superiore all'unità e a volte anche molto fortemente, con raro ma preciso riscontro di megaloblasti. Rilievo nuovo questo che, se non è eccezionale, nelle emopatie splenomegaliche emolitiche (i casi fra gli altri di Antonelli e di Greppi lo dimostrano) non rientra nel quadro della anemia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria fino ad oggi osservati.

Non credo che per questo si possa parlare di anemia perniciosa anche se qualche altro elemento, come la leucopenia con neutropenia assoluta e relativa, sta nell'insieme sintomatologico di questa affezione; non è mai stato osservato in questa la emoglobinuria, se non in casi eccezionali in rapporto con le trasfusioni e tanto meno è stata mai osservata l'emosiderinuria; mancano nel decorso della forma presentata dalla mia ammalata elementi importanti per la diagnosi di anemia di Biermer quali la glossite, le turbe digestive, la achilia gastrica, ecc.; è mancata infine completamente l'azione terapeutica della opoterapia epatica, della quale è nota l'utilità nelle anemie perniciose. Cosicchè si deve pensare che l'agente patogenetico fino ad ora completamente sconosciuto dell'anemia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria, possa essere così complesso e grave da agire talora oltrechè come elemento di anomala emolisi, anche sulla struttura del midollo osseo e sulla sua funzione in modo da far provocare, sia pure in via di eccezionalità la comparsa dei segni di una atipica emopoiesi. E mentre nessuna ipotesi si può fare sul perchè e sulla genesi di questa atipica attività rigeneratrice midollare, non è senza importanza il rilievo che l'opoterapia epatica non riesca a modificarla, per trarne la deduzione che probabilmente essa non deve essere fatta risalire allo stesso meccanismo che porta alla emopoiesi di tipo embrionario nella anemia perniciosa.

Anche in questo nostro caso come negli altri descritti l'eziologia resta oscura. Antonelli pensava ad una possibile partecipazione di infezioni croniche come la sifilide e la tubercolosi; nessun dato clinico nè la reazione di Wassermann eseguita ripetutamente hanno offerto elementi per ammettere nel nostro caso una infezione luetica; l'esame clinico, il decorso, i controlli radiografici non rilevarono alcunchè di tubercolare in atto. Gli strapazzi fisici, la scarsa nutrizione a cui si sottopose la paziente per miserie economiche non possono certamente essere stati in causa, se non tutt'al più come fattori coadiuvanti nel determinismo della forma morbosa; grande valore non si può dare neppure al riscontro della colite catarrale e alla presenza di elminti nell'intestino anche se si pensa al valore che da taluno è stato dato ai parassiti intestinali nella eziologia delle anemie.

RIASSUNTO.

L'A. illustra un caso di anemia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria mettendone in rilievo una peculiare caratteristica consistente in alcune note comuni con la anemia perniciosa.

BIBLIOGRAFIA.

ANTONELLI. Policlin., Sez. Med., 1913, fasc. 3-4-5.
DONATH e LANDSTEINER. Münch. Med. Woch., 6 settembre 1904.
CHAUFFARD e TROISIER. Semaine Méd., 1908.

CHAUFFARD e VINCENT. Ibid., 1909.
GREPPI. Policlinico, Sez. Med., 1927, fasc. 5-6.
LOLLI. Riforma Med., n. 35, 1933.
MANINI. Gior. Clin. Med., 1927, n. 2.
MARCHIAFAVA e NAZARI. Policlinico, Sez. Med., fasc. 6, 1911.
MARCHIAFAVA. Acc. Med., Roma, 30 luglio 1927; Policlinico, Sez. Med., fasc. 3, 1928; Policlinico, Sez. Prat. 1929; Policlinico, Sez. Med., fasc. 3, 1931.
MICHELI. La Clin. Med. ital., 49, 1935. Atti congr. J. Med. I., Genova, 1929. R. Acc. Med., n. 3, 1928. Haematol., vol. XII, fasc. II, 1931.
SISTO. Riforma Med., n. 47, 1929.
VILLA. Cuore e circolazione, fasc. 9, 1928.

V.

PIO ISTITUTO DI S. SPIRITO E OSPEDALI RIUNITI DI ROMA.
Sanatorio « Umberto I »
Medico primario prof. G. LAURENTI.

Il pneumotorace bilaterale.

Aggiornamento di casi trattati

Su di un riflesso vasale pleurogeno nel pnx ipotensivo.

Nota preventiva.

Dott. GIUSEPPE BARBERA, aiuto.

Nel marzo 1933 in un mio lavoro apparso su questo giornale riferivo i risultati ottenuti in 12 casi di tubercolosi polmonare trattati con il pnx bilaterale e da me osservati nel loro decorso per un periodo che andava dai due ai sei anni. Mi ripromettevo sin d'allora di seguire ulteriormente gli ammalati per potere, a qualche anno di distanza, confrontare la stabilità dei miglioramenti, la persistenza delle guarigioni cliniche o gli eventuali tardivi insuccessi.

La Rivista di aggiornamento del Lucacer apparsa sul « Policlinico » Sez. Prat., 1935, n. 8, e la sua citazione riferentesi al mio lavoro, mi ha consigliato a render senz'altro manifeste le attuali condizioni dei malati da me studiati e trattati con il pnx bilaterale.

La geniale concezione di M. Ascoli, che conferisce al pnx ipotensivo un valore terapeutico superiore a quello riconosciuto al pneumotorace ipertensivo, può dirsi ormai vittoriosamente affermata, alla luce dell'esperienza e dei risultati clinici.

Ma come nel precedente lavoro, dobbiamo qui rilevare (Parodi) che non sempre è in mano alla volontà dell'operatore l'instituire un pnx elettivo o totale, in quanto l'ideale teorico del pnx elettivo, non è praticamente raggiungibile sempre con eguale facilità per l'intervento di cause fisiologiche, patologiche, polmonari ed extrapolmonari.

Infatti, secondo la nostra esperienza e quella di altri osservatori il pnx elettivo è talora fugace, specie nei pnx monolaterali (forse per deviazione del mediastino) e qualche volta anche in pnx bilaterali per il formarsi di aderenze, per imperfezione tecnica e con una certa frequenza allorchè le due pleure non sono insufflate contemporaneamente.

Indubbiamente poi l'elettività si perde quando si cerca di ottenerla in lesioni non più recenti o quando intervengono complicanze pleuriche.

Mentre possiamo dire che in linea generale è più facile ottenerla in lesioni recenti a tipo non pneumonitico, nelle lesioni ulcerative con scarsa reazione connettivale, dobbiamo aggiungere che la sede del processo ostacola talvolta il raggiungimento di un corretto risultato.

Così le lesioni mediotoraciche sono più difficilmente compressibili e sfuggono completamente al pnx elettivo le lesioni parailari.

Queste considerazioni di indole essenzialmente pratica sembrerebbero diminuire l'universalità di applicazione e il valore terapeutico del pnx elettivo e del pnx bilaterale. Il che non è.

Noi possiamo dire, per quanto concerne la nostra esperienza di aver ottenuto risultati a distanza di tempo considerevole veramente lusinghieri anche in casi, particolarmente gravi, in cui l'ideale dell'elettività non era stato raggiunto che parzialmente, o in un solo emitorace o per un tempo piuttosto breve, ma che comunque, pur rendendosi conto ad un certo momento delle scarse possibilità offerte dal cavo pleurico, per aderenze o per altre cause non precisate, si era insistito nel rifornire periodicamente il paziente con modiche insufflazioni di gas.

Cosicchè, in base all'osservazione di numerosi fatti clinici, all'esame di un certo numero di radiogrammi, dobbiamo constatare, come non sia sempre possibile conferire il merito di un favorevole risultato clinico alla compressione, sia pure parziale della zona di polmone infiltrata o all'eliminazione della forza di adesione dei due foglietti pleurici (Génévrier, Descomptes).

La mia osservazione non si limita ai casi da me trattati, ma si estende all'esame di numerosi radiogrammi di pnx bilaterali, riportati da molti autori in recenti monografie sull'argomento.

Da questi ho rilevato come l'elettività bilaterale, duratura, sia quanto mai rara, ma come molti siano i casi favorevolmente influenzati dall'istituzione di un pnx bilaterale, anche se questi, per condizioni locali non riesca all'effetto di comprimere la zona infiltrata, ma si risolva nella semplice interposizione fra le due pleure di un sottile velo di aria, non sempre limitato all'altezza delle lesioni e non sempre per un tratto sufficientemente esteso, libero di aderenze.

In questi casi il meccanismo del pnx ipotensivo, con azione elettiva sui focolai infiltrati, così come Morgan sperimentalmente lo aveva chiarito nel suo determinismo, non può esser chiamato in causa nell'evoluzione favorevole del processo tubercolare, in quanto la disposizione dell'aria o la sua pressione non era sufficiente a provocare una qualsiasi compressione, una pure limitata ma evidente azione meccanica.

Limitata quindi per alcuni casi l'importanza dell'azione meccanica nel determinismo di un favorevole decorso del processo morboso è necessario pensare all'intervento di altri fattori che noi cercheremo qui di individuare e di valutare.

È intanto evidente come ci si sia oggi vieppiù allontanati da quell'ideale assoluto di messa a riposo dell'organo, di schiacciamento del polmone che anni addietro imponeva all'operatore, per rispondere alle premesse teoriche del tempo, una condotta così attiva da ridurre il polmone a un moncone, libero, di aderenze, perfettamente compresso, riposto in alto, a ridosso del mediastino.

Superata questa concezione teorica e tecnica, o quanto meno limitata a determinati casi in cui si riusciva a ottenere un collasso completo con modeste pressioni e con scarsa deviazione del mediastino, si è pensato di raggiungere la messa a riposo del polmone con altre modalità tecniche e per meglio dire si sono ricercate pazientemente le giustificazioni meccaniche anche per quei casi in cui, per varie ragioni era impossibile raggiungere una completa, totale immobilizzazione del polmone ammalato.

In questo senso parla la dottrina di M. Ascoli, pronunciata nel 1912 e confermata in seguito dal Morgan; gli ulteriori sviluppi del concetto ipotensivo che portano Ascoli al pnx controlaterale, ove l'azione invocata non è la compressione del polmone ammalato, ma la detensione dello stesso; i rilievi di Génévrier e Descomptes sulla forza di adesione delle pleure; i controlli fisiologici di Monaldi sulla minore capacità di movimento dei territori infiltrati, le asserzioni della scuola del Viola sull'esistenza di un tono autonomo del tessuto polmonare.

È un fatto che il pnx si sgombra nel suo bagaglio patogenetico dell'assolutismo teorico che ritiene la compressione meccanica un elemento di guarigione esclusivo al punto che, quando si indagano i particolari del meccanismo di azione del pnx e si pronunciano le tre teorie: circolatoria, immunitaria, meccanica, si invoca ancora sia per la immunitaria che per la circolatoria l'intervento di fattori e di azioni meccaniche operanti indirettamente.

Appena se ne allontanano da questa soggezione gli studi Weber, Königer, Cantani, Muralli, Mayer sulle reazioni pleuriche, quelli di Courmont sull'aumento di agglutinazione nel siero di sangue e quelle di Pigger, Carpi sull'aumento del valore opsonico.

Ma all'infuori e oltre lo sforzo di voler sempre e a tutti i costi giustificare i fatti constatati con la presenza di un fattore innegabilmente di prim'ordine quale è quello meccanico nella pneumoterapia, recentemente si è sentito il bisogno di aggiungere al fattore puramente meccanico qualche elemento nuovo che ritrovi la sua giustificazione in alcune delle più note azioni di fisiopatologia nervosa e circolatoria.

A questo movimento del pensiero scientifico si devono ascrivere le osservazioni di Breccia per cui il collasso polmonare moderato nel pnx ipotensivo conduce alla stessa superreplezione vascolare ed agli stessi processi di riparazione che la compressione completa e totale, e così i rilievi di Livierato, secondo i quali un semplice scollamento pleurico riduce l'assorbimento tossico dei focolai determinando un rallentamento della corrente linfatica.

Nè si possono dimenticare i recenti importantissimi lavori della scuola del Viola sull'esistenza di un tono autonomo del tessuto polmonare.

Noi sappiamo che l'innervazione dei bronchi e dei polmoni, come quella di tutti i visceri è dominata dai due sistemi antagonisti: il vago e il simpatico.

Dai plessi polmonari posteriori e anteriori, le fibre nervose percorrono

le diramazioni bronchiali fino ai condotti alveolari oltre i quali non si sono potuti seguire.

Fra queste fibre ve ne sono alcune a conduzione sicuramente centripeta di natura sensitiva, che si uniscono al vago portando ai centri stimoli diversi fra i quali il più noto e importante è lo stimolo della tosse.

I muscoli respiratori invece sono tutti sotto il controllo del centro respiratorio, localizzato nel midollo allungato.

Il foglietto viscerale della pleura è innervato dal plesso polmonare.

Il parietale riceve terminazioni nervose sensitive dagli intercostali, dal vago, dal frenico e dal simpatico.

Queste nozioni anatomiche sostengono una vecchia questione non ancora risolta e forse non ancora sufficientemente sviluppata nella sua importanza: quella della regolazione della respirazione che fin dal 1868 Hering e Breuer affermavano legata a stimoli intrapolmonari raccolti dalle terminazioni dei vaghi e distinti in inspiratorii e espiratorii.

Accettato il fatto nella sua documentazione sperimentale, fornita dagli stessi autori e confermata dall'autorità del Luciani, a molti anni di distanza, ancora oggi non si è potuto precisare se lo stimolo sia, come asseriscono i primi autori, puramente meccanico o se intervengano altri stimoli di natura chimica.

Ma in compenso è oggi permesso affermare l'esistenza di un tono polmonare alternativamente costrittorio ed espansorio, non confondibile con il tono di natura più statica che ha ogni tessuto vivente, appunto perchè si manifesta alternativamente, ora in un senso, ora nell'altro, ed è variabile d'intensità nei diversi momenti, nelle varie regioni e nei vari individui.

Queste particolarità sono sufficienti per ammettere l'influenza di un fattore nervoso nel tessuto vivo e funzionante.

Così, asserisce Viola, le varie sezioni del polmone e i suoi varii lobi si comportano nello stesso individuo in modo differente di fronte alle stesse contingenze patologiche, e notevoli differenze esistono poi tra individuo e individuo.

Con rilievi radiologici si può dimostrare che in versamenti pleurici, liquidi o gassosi « coeteris paribus », il polmone ora si ritrae, ora no, ora del tutto, ora pochissimo, ora più in una parte, ed ora in un'altra, indipendentemente dalla pressione endopleurica generale e nei versamenti liquidi dalla pressione idrostatica. Ciò dimostra l'autonomia del polmone.

Viola fornisce prove cliniche evidenti di questo suo asserto, prove che noi per brevità trascureremo di riportare rimandando per quelli a cui interessa, alla relazione citata.

Monaldi, con le sue lunghe e accurate ricerche sperimentali sulla meccanica respiratoria afferma in fondo la stessa cosa, pur variando in alcuni dettagli, l'interpretazione che egli dà ai fenomeni osservati.

Intanto egli dice che non si può considerare il torace sia nel riposo che nel movimento, come un'unità fisiologica, ma come l'insieme di più unità agenti armonicamente, con fisionomia distinta.

E passando dal fisiologico al patologico egli conviene che le condizioni diverse nei diversi segmenti sono determinate dalla risposta dei centri respiratori ed eccitamenti intrapolmonari precipuamente di natura meccanica e trasmessi per i vaghi.

È escluso dal meccanismo l'azione del chimismo respiratorio e la modificazione dell'areazione.

Le osservazioni del Monaldi confermano inoltre che corrispondentemente alle asincronie e alle asinergie riscontrate nei soggetti normali tra le diverse regioni, nei portatori di pnx incompleto si ha limitazione di movimento in dipendenza del trattamento, solo a livello delle zone in collasso.

La somma di questi fatti dimostra che gli eccitamenti provenienti da punti diversi del polmone si trasmettono a centri respiratori diversi a cui corrispondono zone particolari dell'ambito toracico.

* * *

Giunti a questo punto ci sembra ammissibile pensare che nel pnx si creino con l'introduzione dell'aria, sia pure in quantità limitata, condizioni speciali che debbono a contatto di un endotelio particolarmente sensibile quale è quello della pleura parietale e sopratutto viscerale, agire come stimolanti della delicata ed estesa rete nervosa, costituita in parte da fibre a conduzione centripeta, di natura sensitiva e a decorso intimamente connesso col vago.

Non vedo qui la ragione perchè affermando, come fanno Hering e Breur Mislawski, Stefani, Baglioni, Aducco, Clementi, Monaldi, l'esistenza di eccitamenti centripeti intrapolmonari, essi trascurino di prendere in esame gli eventuali stimoli agenti sulla sierosa pleurica, e ciò tanto più che la stessa anatomia dimostra che i filamenti nervosi giungono soltanto sino ai condotti alveolari distribuendosi invece uniformemente sul foglietto viscerale e in parte sul parietale.

È da chiederci inoltre perchè questi stimoli centripeti debbano provocare soltanto risposte di azione meccanica, quando noi sappiamo come numerose e delicate siano le interferenze del sistema vegetativo su tutti i processi fisiologici e patologici.

Trascurando le varie interferenze del sistema vegetativo che non ancora offrono una sufficiente documentazione sperimentale prenderemo in considerazione soltanto l'eventuale influenza del sistema neurovegetativo sulla circolare del distretto sede di un processo patologico e discuteremo la possibilità che un pnx elettivo possa svolgere la sua azione benefica anche attraverso questo meccanismo.

Ci riferiremo per le linee generali, alla sobria ma meditata esposizione che Mac Callum ci fornisce nel suo trattato di patologia sulle influenze del S. N. sui processi infiammatori.

Klemerisiewicz, citato da Mac Callum, ha dimostrato che i vasi della membrana interdigitale della zampa della rana si contraevano stimolando elettricamente il midollo o i vasi stessi.

La sezione delle fibre simpatiche dirette a un dato organo produce una dilatazione temporanea dei vasi.

Nell'orecchio del coniglio la sezione di n. auricolari conduce a una vasocostrizione, stimoli sensoriali riflessi causano l'ingorgo dei vasi.

Per quanto riguarda più da vicino l'influenza dell'innervazione vegetativa diremo che i vasi indipendentemente dalla sistole e dalla diastole, sono soggetti a variazioni di calibro più durature in rapporto con la loro innerva-

zione simpatica, cioè all'eccitazione dell'innervazione simpatica segue una vasocostrizione, ad una paralisi di essa una vasodilatazione.

Portando poi l'osservazione direttamente sul focolaio flogistico, noi vedremo che le arterie si dilatano allorchè si provoca una prevalenza vagale o una paralisi simpatica; i piccolissimi vasi e i capillari invece si trovano sotto il diretto controllo di sostanze chimiche, sul tipo dell'acetilcolina e dell'istamina, di cui la più importante viene denominata « sostanza H » e che sono dilatatrici dei vasi più piccoli e dei capillari.

La vasodilatazione arteriosa porta alla rapida rimozione di questo prodotto del metabolismo cellulare e ripristina il tono normale dei capillari.

È tuttora aperta la discussione sulle alterazioni circolatorie presenti nel polmone parzialmente o totalmente collassato.

Secondo Sauerbruch nel polmone in retrazione si avrebbe un sovrariempimento del sistema venoso polmonare; Nissen e Loux hanno confermato con ricerche capillaroscopiche sulla rana la possibilità che nel polmone in collasso sia abbia una dilatazione delle ultime formazioni vascolari con conseguente maggiore irrorazione dell'organo, da cui un'azione prevalentemente antiflogistica.

Citiamo ad esempio i rilievi anatomo istologici di Murat su polmoni mantenuti in collasso che confermano la presenza di una riduzione di capillari.

Se poi si porta l'osservazione sulla circolazione nutritizia, si deve convenire, con Monaldi, che nel collasso del polmone, questi trova un elemento di maggiore equilibrio, senza alterni movimenti di allontanamento e di avvicinamento come nel respiro normale.

È così che si presuppone che le condizioni di afflusso del sangue in questi capillari siano più favorevoli, mentre che per l'immobilità relativa si determini un rallentamento di corrente, tutte condizioni che favoriscono lo stabilirsi di processi riparativi.

Naturalmente un'influenza circolatoria intesa in questo senso meccanico, non può essere facilmente invocata nei casi di pnx elettivi o di semplice scollamento pleurico.

A questo proposito Parodi suo recentissimo libro, non potendo passare sotto silenzio il fattore circolatorio nel pnx ipotensivo, si riferisce a quanto scrisse Sphèl (*Le lutte contre la tuberculose pulmonaire*, Bruxelles, Paris, 1929) e cioè che: l'insuffisance de la nutrition diminue la résistance du terrain, le met « en etat de réceptivité » le prédispose aux infections, et favorise particulièrement le developpement de la tuberculose.

« Il en resulte: que chaque fois qu'un obstacle sera apporté au libre fonctionnement du poumon ou de l'une de ses parties, la nutrition dans la région correspondante sera amoindrie, et la defense locale contre l'infection tuberculeuse s'en trouvera diminuée, dans les mêmes proportions ».

Ma questo, che unitamente alle dimostrazioni di Bazzi allievo di Verga comprovanti l'azione favorente dell'iperemia sulla guarigione dei focolai tubercolari opposta alla stasi che facilita la loro evoluzione, rappresenta per Parodi null'altro che una prova in più a favore dell'efficacia e del valore biologico del pnx ipotensivo in confronto all'ipertensivo.

Noi crediamo però che queste affermazioni non autorizzino sufficientemente a considerare risoluta la questione del come e del perchè questa iperemia si produca e si mantenga nel focolaio tubercolare durante il trattamento

collassoterapico ipotensivo. Per questo ci sembra ammissibile pensare, in via ipotetica, e in attesa di conferme sperimentali, che per lo stimolo della puntura, per la proprietà irritativa sulla pleure dell'aria introdotta ed anche per una funzione meccanica debba partire un determinato eccitamento che potrà tra le altre risposte, portare anche a modifiche del circolo nel territorio corrispondente al processo patologico.

Queste modifiche dovrebbero consistere, secondo i più moderni schemi dell'influenza vasomotoria sui processi infiammatori in una dilatazione delle arteriole e in un ripristino del normale tono dei capillari.

Queste condizioni sembrerebbero favorevoli per un processo riparativo, produttivo della tbc. polmonare.

E qui ancora ci appelliamo a quanto autorevoli anatomopatologi (Hubschman, Dionisi, Omodei Zorini), sostengono intervenire per l'evoluzione delle lesioni tubercolari verso la caseificazione e l'ulcerazione.

Cioè che la caseificazione è favorita dalla presenza di leucociti e fibrina nell'essudato polmonare e che le continue invasioni di leucociti siano responsabili dell'ulteriore fluidicazione della sostanza caseosa con conseguente ulcerazione.

Questa maggiore essudazione noi sappiamo che avviene all'altezza dei capillari allorchè il loro circolo è rallentato e dalle pareti dilatate si rende possibile la fuoriuscita di elementi figurati.

*
* *

Dopo questa non breve digressione, che mi sembra tuttavia necessaria ai fini di una più vasta comprensione dei possibili interventi nel pnx elettivo di fattori sinora, noi crediamo, troppo trascurati e che richiederebbero il controllo di studi accurati e severi, riferirò come era scopo della presente nota le condizioni attuali dei malati sottoposti al pnx bilaterale e da me illustrati in un precedente lavoro.

Seguirò l'ordine numero e sinteticamente i criteri di esposizione osservati nel precedente lavoro:

Caso I. — L. Maria, di a. 24, suora. Diagnosi clinico-radiologica: infiltrazione broncopolmonare D. Infiltrazione S. con grossa areola mediotoracica. Tempo di osservazione anni 6 e mesi 10. È aumentata ancora di peso. Attende alle sue occupazioni e si può considerare guarita clinicamente.

Caso II. — Maria S., di anni 17, d. d. c. La paziente come è già stato riferito nel lavoro precedente, affetta da broncopolmonite bilaterale ulcerosa e da infiltrazione ulcerativa delle epiglottide, decedeva al 6° mese di malattia per peggioramento delle lesioni laringee e polmonari.

Caso III. — Antonia B., di anni 24, d. d. c. Diagnosi clinico-radiologica: broncopolmonite sinistra a noduli scarsamente confluenti. Infiltrazione nodulare D. Tempo di osservazione anni 4 e mesi 9. Attualmente persistono le condizioni generali buone. La malata uscita dall'Ospedale sin dalla fine del 2° anno di trattamento, attende ora alle sue occupazioni domestiche. Guarigione clinica.

Caso IV. — Tullia C., di anni 19, sarta. Diagnosi clinico-radiologica: broncopolmonite lobo superiore D. confluente a sinistra con escavazione sottoapicale. Tempo di osservazione anni 5 e mesi 7. Attualmente le condizioni polmonari, enunciate come stazionarie alla fine della precedente osservazione, possono dirsi migliorate per la loro ten-

denza alla sclerosi. Però l'ammalata è notevolmente deperita per una grave enterocolite di natura tubercolare. Esito: peggioramento.

Caso V. — Pasqualina F., di a. 31, suora. Diagnosi clinico-radiologica: broncopolmonite D. Infiltrazione ulcero-caseosa S. Tempo di osservazione anni 8 e mesi tre. Regressione, calcificazione; evoluzione fibrosa delle lesioni. Il processo, come già concludemmo due anni fa, può anche radiologicamente definirsi guarito in cicatrice. La malata sta ottimamente e attende alle proprie occupazioni. Esito: guarigione clinica.

Caso VI. — Renato P., di a. 26, assistente edile. Diagnosi: infiltrazione a piccoli noduli a D. Infiltrazione diffusa mediotorace S. Tempo di osservazione anni 7 e mesi 4. Persistono i segni di guarigione clinica rilevati precedentemente. Il p. lavora e non soffre di alcun disturbo.

Caso VII. — Velia A., di a. 22, d. d. c. Diagnosi: infiltrazione apicale S. con areola. Broncopolmonite lobo inf. D. Tempo di osservazione: 5 anni e mesi 2. Le condizioni stazionarie con cui si chiuse la nostra osservazione, 2 anni fa, ebbero in primo tempo una regressione per gravi emottisi, frenate facilmente con la terapia pnx. Pur non essendo in possesso di attuali es. rad., sappiamo con sicurezza che l'ammalata è notevolmente migliorata e attende alle proprie occupazioni. Esito: miglioramento.

Caso VIII. — Ada P., di a. 19, d. d. c. Diagnosi clinico-radiologica: estesa infiltrazione bilaterale ai 2/3 sup. con focolai broncopolmonari a D. e grossa areola a S. Dopo un notevole miglioramento con il quale si chiudeva la nostra precedente osservazione, si dovevano sospendere i rifornimenti per sopravvenute difficoltà tecniche. Progressivo deperimento. Emottisi. Morte al 3° anno e 6° mese di malattia.

Caso IX. — Antonia A., di anni 20, d. d. c. Diagnosi clinico-radiologica: broncopolmonite lobo inf. a S. Areola sottoclaveare S. Infiltrazione mediotoracica D. Alle condizioni stazionarie rilevate due anni fa subentrava una riaccensione acuta del processo seguita a un soggiorno della P. in alta montagna presso i suoi parenti. Morte dopo 4 anni e 3 mesi di malattia.

Caso X. — Maria F. di a. 20, d. d. c. Infiltrazione ulcerocaseosa apice D. Infiltrazione mediotoracica S. con grossa areola. Lasciata due anni fa dopo 36 mesi di osservazione, in condizioni stazionarie e dopo aver dovuto abbandonare i rifornimenti per ostacoli tecnici, le condizioni della P. sono sempre peggiorate, per concludersi con la morte in epoca che non ci è dato precisare.

Caso XI. — Pierina G., di a. 27, d. d. c. Diagnosi clinico-radiologica: broncopolmonite D. Infiltrazione sottoclaveare S. con areola. Tempo di osservazione: anni 7, mesi 1. Attualmente fibrotorace destro con grande camera d'aria. Peso Kg. 52 (stazionario). Espettorato abbondante con K. positivo. Esito: miglioramento.

Caso XII. — Irma S., di a. 24, d. d. c. Diagnosi clinico-radiologica: infiltrazione apice e sottapice di S. Infiltrazione ulcero-caseosa del sottapice di D. Tempo di osservazione: anni 5 e mesi 10. L'ammalata che già presentava un leggero miglioramento, è tornata alla sua casa nel Veneto e assicura per lettera di essere ingrassata e di stare ora bene. Esito: miglioramento.

Conclusioni.

Confrontando i risultati di oggi con quelli rilevati e pubblicati nel marzo 1933, noi vediamo come al solo decesso allora lamentato, si sono aggiunte in questi 2 anni le perdite di altri tre pazienti su cui l'osservazione di allora si concludeva con il giudizio di stazionarietà per il caso X dopo 36 mesi di malattia e di miglioramento nel caso n. 13 al 22° mese di malattia e nel n. 9 dopo 37° di malattia.

L'esame dell'espettorato di queste ammalate era allora positivo.

Un'ammalata, il n. 4, denunciata allora (30° mese di malattia) come migliorata deve ora ritenersi peggiorata nelle condizioni generali, pur evolven-

dosi le lesioni polmonari verso la fibrosi. Scesi dunque a 3 (per i due decessi), i 5 miglioramenti rilevati nel 1932, si mantiene solo costante dopo altri due anni l'esito in guarigione clinica di 4 dei nostri ammalati

RIASSUNTO.

I risultati ottenuti dal pnx bilaterale, nei nostri ammalati, come già dicemmo, particolarmente gravi e per varie circostanze non sempre trattati a tempo opportuno, sono oggi dopo due anni meno brillanti di quanto potevamo enunciare nella precedente pubblicazione.

Questa constatazione non sminuisce però affatto il valore del mezzo terapeutico in quanto procedendo a un'analisi dettagliata delle condizioni locali e generali degli ammalati presentati, si deve senz'altro ammettere, come in considerazione delle loro gravi e avanzate condizioni di malattia la percentuale di 4 guarigioni, 3 miglioramenti, 1 peggioramento, di fronte a 4 decessi, sia nel nostro caso decisamente favorevole, e da ascriversi all'influenza benefica della terapia adottata.

Riconosciuta ormai universalmente l'innocuità della tecnica del pnx bilaterale e l'efficacia del trattamento, io credo che questo debba venire instituito il più precocemente possibile.

Purtroppo non sempre nelle forme gravi si potrà ottenere la guarigione clinica, ma sempre il pnx bilaterale offrirà la possibilità di prolungare la vita dell'infermo di qualche anno.

Mi sono convinto inoltre che questi malati dovrebbero essere seguiti e trattati per lunghi anni sempre dal medesimo operatore che acquista per ciascuno di essi una particolare sensibilità, a cui egli uniformerà la tecnica pneumotoracica spesso all'infuori degli indici manometrici e qualche volta ancora al di là degli stessi riscontri radiologici che non sempre, come abbiamo detto, confortano circa la presenza di un'utile e sufficiente compressione elettiva.

È misura prudenziale inoltre definire questi malati clinicamente guariti solo allorchè questa guarigione è documentata con tutti sintomi che autorizzano ad affermarla, e resiste al vaglio di un prolungato controllo e di un progressivo ritorno alle occupazioni abituali.

L'esattezza di questo criterio adottato due anni fa ci conforta oggi nel mentre che confermiamo tutte le guarigioni cliniche sin d'allora enunciate.

* * *

L'osservazione degli ammalati da me sottoposti a trattamento, estesa ai numerosi radiogrammi pubblicati dai vari AA., mi ha convinto che il pnx ipotensivo oltre che la sua innegabile e preponderante azione meccanica favorente elettivamente il riposo delle parti ammalate, si può ritenere benefico, per un'azione riflessa che il gas, a contatto con le sierose è capace di suscitare attraverso le vie afferenti ed efferenti del sistema nervoso vegetativo.

L'ipotetica presenza di questo fattore neurocircolatorio favorente i processi riparativi, non è ancora dimostrata ma è confortata dai fatti anatomici e dalle osservazioni fisiopatologiche.

Ammessa sin dal 1868 da Hering e Bruer l'esistenza di un riflesso intrapolmonare, intralveolare, ci sentiamo autorizzati ad ammettere oggi, al lume

delle moderne acquisizioni di anatomia e di fisiologia del sistema vegetativo, una zona riflessogena estesa alla pleura viscerale e una risposta agli stimoli non soltanto meccanica e respiratoria, ma anche circolatoria.

Questa affermazione è naturalmente soltanto ipotetica, ma merita di essere appoggiata da ricerche che potranno sopratutto individuare i più delicati meccanismi e le particolarità sin ora sfuggite alle nostre indagini.

A questo proposito abbiamo istituito ricerche cliniche e sperimentali che ci ripromettiamo di rendere note allorchè per l'estensione e per la natura delle osservazioni saremmo in grado di fornire qualche utile documentazione.

Roma, dicembre 1934-XIII.

BIBLIOGRAFIA.

Arnone. Riv. Sanit. Siciliana, 1930-1931.
Ascoli. M. *Il pneumotorace controlaterale.* Policl., Sez Prat., 1935, 6.
Ascoli-Lucacer. *Le pneumothorax bilateral simultané.* Masson, 1932.
Barbèra. *Il pneumotorace bilaterale simultaneo.* Policlinico. Sez. Prat., 1933.
Bazzi. Riv. Pat. Cl. de la Tub. Int., 1933.
Breccia. Presse Méd., 1926, n. 64.
Chiurco. Atti della R. Acc. Fisiocritici in Siena, 1933.
Dionisi. *Lezioni di Anat. Pat.* Roma, 1929.
Fici. *Correlazione al IV Congresso Nazionale per la lotta contro la Tubercolosi.* Riv. di Pat. e Clin. della Tbc., 1931.
Guillaume. *Le Sympatique etc.* Masson, Paris, 1921.
Hering e Bruer. Sitzungesber. d. Wiener Akademie, 57, 1918.
Laignel-Lavastine. *Pathologie du Sympatique.*
Laurenti. *I vari fenomeni nervosi constatabili nella cura del pnx.* Rivista della tubercolosi, 1926.
Lucacer. *Il pneumotorace bilaterale simultaneo nel biennio* 1933-1934. Policlinico, Sez. Pratica, 1935.
MacCallum. *Text-book of Pathology,* 1933.
Monaldi. *Fisiopatologia dell'apparato respiratorio nella tubercolosi polmonare,* 1934.
Nisesn in F. Sauerbruch. *Chirurgie der Brustorgane,* 1928.
Omodei-Zorini. *Lezioni di Anatomia Patologica,* 1931.
Parodi. *Repos physiologique du poumon par hypotension.* Masson, 1935.
Tremann e Daibert. Zeitschr. f. die gesamte exper. Medizin, 1932.
Viola. Folia Medica, 1929.
Id. Soc. Med.-Chir. di Bologna, 8-6-1928.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII Roma, 1° Ottobre 1935 - XIII Num. 10

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. C. FRUGONI.

Osservazioni su alcune reazioni immunitarie nei reumatici.

Dott. VIRGILIO CHINI e Dott. FLAVIANO MAGRASSI
aiuto e docente interno

Tra i vari elementi che sono stati utilizzati a favore della natura streptococcica del reumatismo, alcuni sono di ordine immunitario: tra questi sono stati presi in particolare considerazione, specie da autori anglo-sassoni, la cutireattività dei reumatici ad antigeni streptococcici e il potere agglutinante del siero di fronte agli streptococchi. Se si osservano i dati della letteratura al riguardo, si ha l'impressione che piuttosto che limitarsi alla segnalazione dei fatti o alla loro interpretazione patogenetica, si sia voluto senz'altro utilizzare i risultati ottenuti a sostegno diretto della eziologia streptococcica del reumatismo. Un tale modo di vedere è per noi inesatto. Basandoci sulle nostre osservazioni personali cliniche e sperimentali noi siamo indotti a ritenere che la presenza di reazioni immunitarie di questo genere nei reumatici siano dovute prevalentemente al fatto che i reumatici sono anche nella grandissima maggioranza dei casi dei portatori di focolai infettivi cronici streptococcici generalmente tonsillari e dentari. Secondo noi, questo semplice fatto può darci in buona parte ragione della positività di tali reazioni, o per lo meno ne può costituire l'elemento fondamentale.

*
* *

Il valore delle prove cutanee nei reumatici è stato segnalato in questi ultimi anni da diversi autori: senza voler fare una rassegna completa di tali indagini, ne riferiamo brevemente i dati principali.

Tra le prime ricerche sono quelle di Birkhaug (1): con l'uso di diversi antigeni streptococcici (autolisati e filtrati di culture streptococciche o sospensioni batteriche di vari tipi di streptococchi: Str. viridanti; Str. gamma), Birkhaug ottenne su 188 reumatici il 68 % di reazioni positive, e su 408 controlli il 14 %; risultati del tutto analoghi sono di Kaiser (2): 72 % di reazioni positive nei reumatici e 20 % nei non-reumatici, in un gruppo di 801 bambini dalla nascita ai sedici anni di età; anche Kaiser usò i medesimi antigeni di Birkhaug. Con filtrati di culture di streptococchi di vario tipo da gola di reumatici e non-reumatici, Irvine-Jones (3) ottenne percentuali assai più modeste: 22,8 % nei reumatici, 12,7 % nei controlli. Risultati chiaramente positivi (alta percentuale di reazione nei reumatici, scarsa nei non-reumatici) ottennero Swift, Wilson e Todd (4) con l'uso di filtrati di diversi tipi di streptococchi anemolitici. Risultati meno chiari (anche perchè vennero usati estratti troppo concentrati del loro antigene) sono di Mackenzie e Hanger (5); mentre alte percentuali positive con antigeni provenienti da streptococchi emolitici, su largo numero di reumatici e di controlli, sono segnalate da Swift, Derick e Hitchcock (6) e da Coburn (7): secondo Coburn, 99 % nei reumatici in atto e 95 % in malati di infezioni da streptococco emolitico, 36 % nei casi controllo.

Ricerche recenti assai accurate in questo campo sono di Collis, Sheldon e Hill (8). Gli autori eseguirono intradermoreazioni del tipo di quelle alla tubercolina iniettando cc. 0,10 di una diluizione di « endotossina » proveniente da culture di streptococchi emolitici e allestita in modo particolare, e ottenendo reazioni negative nei reumatici solo nel 25 % dei casi (reazioni fortemente positive nel 68 %, debolmente positive nel 17 %) e reazioni negative nei non-reumatici nel 53 % (reazioni fortemente positive nel 28 %; debolmente positive nel 19 %). Risultò inoltre che particolarmente i reumatici coreici presentavano il massimo di reazioni positive, che l'intensità e la positività della reazione andavano regredendo man mano che ci si allontanava dalla fase acuta della malattia, e che individui che avevano presentato forme acutissime di cardite reumatica, avevano perduta durante la fase acuta la loro reattività cutanea, per riprenderla più avanti. Da ricerche di controllo con il contegno dei reumatici di fronte alla tossina di Dick (=-esotossina di streptococco-emolitico), ed estratti di streptococchi viridanti o anemolitici (non metaemoglobin-formatori), risultò che ciascuna di queste reazioni ha un carattere specifico; ed infine che nei bambini reumatici le reazioni alla tubercolina, alla tossina di Schick, ad estratti di pneumococchi, stafilococchi, b. difteroidi, ecc., non erano presenti in percentuale notevolmente più elevata che nei bambini non-reumatici.

Gli AA., dall'andamento delle loro ricerche eseguite su diverse centinaia di bambini reumatici (303) e non-reumatici (256), traggono argomento per affermare che l'infezione streptococcica gioca una parte preminente nella eziologia del reumatismo acuto. Tuttavia, per quanto secondo Collis, Scheldon e Hill, e anche secondo Derick e Fulton (9) e Coburn, sembri che particolarmente i reumatici reagiscano allo streptococco emolitico, altri hanno segnalato una notevole reattività anche di fronte ad altri tipi di streptocchi (Birkhaug, Irvine-Jones, Swift, Willson e Toddl); sì che Swift (10) conclude che tali reazioni cutanee non documentano un fattore eziologico specifico di un singolo tipo di streptococco, ma piuttosto uno stato di ipersensibilità dei

reumatici di fronte a diversi tipi. Ad una conclusione di questo genere arrivano, del tutto recentemente, anche Short, Dienes e Bauer (11), i quali però hanno condotto le loro ricerche in casi di artrite cronica (rheumatoid-atrophic-arthritis). Short, Dienes e Bauer hanno eseguito le loro prove cutanee saggiando la cutireattività di fronte a streptococchi isolati dallo stesso malato in confronto a streptococchi di altra provenienza. In alcuni casi le reazioni più evidenti si avevano di fronte allo streptococco autogeno; ma poichè un notevole numero di reumatici cronici non presentava cutireattività allo streptococco proprio, ma ad altri ceppi ed anche ad altri germi, gli AA. sono propensi a prendere in considerazione nell'interpretazione di tali reazioni anche fattori aspecifici (reattività aspecifica della cute, ecc.).

Ancor prima che uscisse il lavoro di Short, Dienes e Bauer, anche noi avevamo presa l'abitudine di eseguire le cutireazioni nei reumatici e nei non-reumatici usando antigeni streptococcici diversi tra cui quello ottenuto da cultura di streptococchi da focolai infettivi (generalmente tonsilla, ma in casi particolari anche da gengiva o denti) del malato stesso su cui le prove venivano effettuate. Tale metodo, per quanto ci fosse sembrato più esatto, richiede un certo lavoro, perchè si deve preparare per ciascun malato il rispettivo antigene; le nostre ricerche sono state pertanto eseguite su un assai più modesto numero di malati che non quello degli autori precedenti, ma ci sembrano relativamente più complete e più attendibili.

La tecnica di preparazione degli antigeni è stata la seguente: qualche goccia di cultura da spremitura tonsillare (o dall'interno della tonsilla asportata, o da granulomi dentari, o piorrea alveolare, o da emocultura, ecc.) in brovo-cervello di Rosenow, veniva gettata in un matraccio di brodo semplice di circa 100 cc.; dopo 24 ore si centrifugava la brodocultura; il centrifugato, generalmente lavato con soluzione fisiologica, veniva sospeso in miscela glicero-sodica (qualche cc.); dopo sedimentazione, qualche goccia della miscela veniva gettata in un tubo di soluzione fisiologica; gli streptococchi venivano uccisi al calore a 60°; si otteneva una sospensione di germi uccisi (di cui con opportune spie si accertava la sterilità) in una concentrazione tale per cui 1 cc. della miscela conteneva circa 20 milioni di germi; con 0,10 della sospensione si praticava una intradermoreazione (superficie volare dell'avambraccio); la lettura della reazione veniva eseguita dopo 12, 24 e 48 ore.

Su ogni malato venivano contemporaneamente praticate quattro intradermoreazioni: una con l'auto-antigene, tre con antigeni provenienti da altri soggetti e di cui era determinato in soggetti normali il grado di « tossicità » rivelato dall'intensità della intradermoreazione.

Queste prove vennero eseguite sopra una ottantina di individui affetti da forme morbose diverse.

I risultati sono riportati nella annessa tabella (Tab. 1), ove sono segnati anche i dati relativi alle agglutinazioni praticate sul ceppo isolato dal malato con siero del malato stesso e con siero-controllo.

*
* *

Prima di fare qualche considerazione su questi risultati, facciamo cenno delle agglutinazioni. Ricerche di una certa completezza in questo campo sono piuttosto scarse.

Nicholls e Stainsby (12) segnalarono che i ceppi di streptococchi isolati dal sangue di reumatici (rheumatoid arthritis-poliartrite cronica primaria in-

fettiva) da Cecil, Nicholls e Stainsby (13), e considerati come « ceppi tipici », venivano agglutinati ad alto titolo dal siero dei malati. Dawson, Olmstead e Boots, che non avevano potuto confermare i risultati di Cecil, Nicholls e Stainsby per quello che riguarda le emocolture (14) ricontrollarono anche, usando i « ceppi tipici » di Cecil (ed altri ceppi), le ricerche di Nicholls e Stainsby relative al potere agglutinante del siero dei reumatici (15), ed ottennero dei risultati fondamentalmente positivi, in quanto risultò che i sieri di ammalati con « rheumatoid arthritis » posseggono il potere di agglutinare ad alto titolo ceppi di streptococco emolitico (*), mentre i sieri-controllo agglutinano lo streptococco emolitico a titolo molto inferiore. Però il potere agglutinante del siero dei reumatici si esplica non solo sui ceppi « tipici » di Cecil e collaboratori, ma anche su altri ceppi di streptococco emolitico provenienti da casi di scarlattina, eresipela e reumatismo acuto (« rheumatic fever »), e per di più a titolo pressochè uguale. Altri ceppi di streptococchi non risultarono invece affatto agglutinabili da sieri di reumatici, o soltanto a titolo molto basso. Tra le malattie prese in considerazione nel gruppo dei sieri-controllo, sono anche considerati casi di reumatismo acuto (« Rh. fever » - 36 casi -), endocardite batterica subacuta (4 casi), e tonsillite, sinusite, sepsi orale (4 casi). In questi casi i risultati ottenuti sono incostanti; dei 36 casi di reumatismo acuto, 20 furono totalmente negativi, 2 incerti, e 14 con tasso agglutinante compreso tra titoli 1:20-1:160; anche in due casi di tonsillite il tasso era 1:80; e dei quattro casi di endocardite batterica, il siero agglutinava lo streptococco emolitico tra 1:40 e 1:160, mentre agglutinava i ceppi isolati da emocultura nei singoli casi a titoli più elevati compresi tra 1:320 e 1:10,240: questo ultimo fatto era già noto da ricerche di Kreidler (16) e di Lusena (17).

Ricerche sul potere agglutinante del siero di malati con reumatismo acuto sono anche di Clawson, Wetherby, Hilbert e Hilleboe (18): gli AA. usarono per le loro prove un ceppo isolato da un caso di reumatismo acuto e un ceppo isolato da reumatismo cronico: il titolo agglutinante del siero dei pazienti con r. a. risultò più elevato di quello dei reumatici cronici e di soggetti normali sul ceppo da r. a.; pressochè uguale a quello dei reumatici cronici sul ceppo da r. cronico. Però anche siero di soggetti con scarlattina e con glomerulo-nefrite presentarono un alto tasso agglutinante, spesso anche più elevato di quello dei reumatici. Inoltre sembrò agli AA. che il ceppo da r. cronico fosse più sensibile, aspecificamente, all'agglutinazione, e che comunque le prove di agglutinazione non potessero essere considerate specifiche.

*
* *

I risultati da noi ottenuti sia nel campo delle intradermoreazioni sia in quello delle agglutinazioni, non ci permettono di arrivare a conclusioni definitive.

Le reazioni cutanee allo streptococco sono state generalmente positive sia col ceppo ottenuto dal malato sia con altri ceppi, ma più frequentemente con l'antigene autogeno e in questo caso più intensamente: qualche volta si verificò anche il fatto contrario, ma generalmente, no. Il fatto che spesse

(*) Su 157 casi di tipica « R. A. », solo 17 non presentavano nel siero potere agglutinante, e 60 a titoli compresi tra 1:640 e 1:2560.

volte si siano ottenute chiare reazioni solo di fronte all'antigene autogeno, costituisce elemento da tener presente prima di parlare di reazioni negative o scarsamente positive di fronte a ceppi standard: l'uso degli antigeni autogeni è, secondo noi, consigliabile in ricerche di questo genere.

Per quello che riguarda le agglutinazioni, esse sono risultate positive con una frequenza piuttosto modesta; dalla tabella si può ricavare anche un altro fatto di notevole importanza; che cioè spesso il ceppo agglutinato dal siero del malato era anche agglutinato da sieri-controllo, il che parla per l'esistenza di una componente di agglutinabilità aspecifica; tuttavia qualche volta i ceppi non furono agglutinati dai sieri-controllo e generalmente a titolo meno elevato.

Circa il significato da assegnarsi a queste prove, specie cutanee, occorre procedere guardinghi.

Tenendo conto dei risultati complessivi, ci sembra di poter dire che una cutireattività specifica allo streptococco nei reumatici è da escludere. Anche molti altri malati la presentano di ugual grado e anche di grado superiore.

Riguardo ai reumatici, per quanto queste ricerche siano state condotte su numero limitato, risulta una certa maggiore cutireattività nei reumatici acuti o subacuti, che non nei reumatici cronici. Le agglutinazioni si comportano invece in maniera, in linea di massima, inversa: sono più frequenti nei reumatici cronici che non negli acuti. Nelle altre categorie di malati, le agglutinazioni positive figurano assai meno frequentemente.

L'interpretazione di questi dati in senso etiopatogenetico, cioè nel senso di poterne trarre deduzioni a favore della eziologia streptococcica del reumatismo, impone prudenza: essi si verificano anche in molte altre categorie di malati. Noi abbiamo cercato di individuarne un minimo denominatore comune; e dal risultato delle nostre osservazioni siamo indotti a dar valore da un lato alla presenza di focolai infettivi streptococcici nell'organismo, dall'altro alla reattività individuale. Quest'ultimo fattore è malamente precisabile ma deve avere la sua importanza: in alcune indagini sull'endocardite batterica infettiva, uno di noi (C. V.) ha potuto osservare che cutireazioni negative tendono a farsi chiaramente positive in corrispondenza con un trattamento autovaccinico eseguito con particolari modalità. In questi casi, uno stato di reattività tissulare individuale va logicamente ammesso; ma trattasi di osservazioni al loro inizio che, per quanto in accordo con alcune recenti vedute circa l'ammissione di uno stato di anergia nelle sepsi croniche streptococciche (Klinge, 19; Albertini, 20; Grumbach, 21) già riportate in altro lavoro da Chini e Lusena (22), non permettono ancora generalizzazioni. Ciò va tenuto presente anche per alcune forme di reumatismo cronico.

L'importanza della presenza nell'organismo di focolai infettivi streptococcici, ci sembra preminente ed è anche in accordo con alcune osservazioni sperimentali.

Nella quasi totalità dei casi da noi presi in esame esisteva la presenza di tali focolai generalmente tonsillari; e per di più alcuni casi di semplice tonsillite acuta (trattavasi di soggetti con tonsillite acuta ricorrente e che non presentavano nè avevano presentato evidenti concomitanze morbose), hanno presentato tra le più evidenti ed intense cutireazioni allo streptococco. È probabile pertanto che la presenza di focolai infettivi streptococcici generalmente a sede tonsillare (ma eventualmente anche in altra sede) sia elemento di

per sè sufficiente a darci ragione di una positività di reazioni in reumatici ed anche in non-reumatici; e che quindi una tale positività sia interpretabile come indice di uno stato di ipersensibilità dei tessuti allo streptococco. Ma quanto questo fattore intervenga nella patogenesi della malattia reumatica, non può emergere da questa semplice constatazione (*).

Intanto va ricordato che ricerche sperimentali sono a sostegno di un tal modo di vedere. Derick e Andrewes (23) e Andrewes, Derick e Swift (24) stabilirono che l'inoculazione intracutanea a conigli di convenienti dosi di alcuni ceppi di streptococchi viridanti provocavano una modificazione della reattività dei tessuti di questi animali ai rispettivi antigeni; le intradermoreazioni così ottenute assomigliavano grandemente a quelle alla tubercolina (Derick e Swift, 25); successivamente Hitchcock e Swift (26) dimostrarono lo stesso fatto anche per altri tipi di streptococchi, mettendo tuttavia in evidenza che il trattamento con streptococchi emolitici poteva aumentare la reattività dei tessuti anche di fronte a streptococchi viridanti di vario tipo, donde l'ammissione di un intervento in queste reazioni anche di componenti non strettamente specifiche. Queste indagini sono state confermate da Magrassi (27) praticando a conigli una specie di focus localizzato con streptococchi artrofili e da Chini anche con streptococchi che presentavano altri organotropismi; e anche da Böhmig (28). Risultò da queste ultime ricerche che notevole importanza allo scopo di determinare uno stato di iperreattività tissulare va assegnata alla modalità con cui viene attuata la preparazione dell'animale; in quanto un trattamento per via intracutanea o sottocutanea provoca una tale iperreattività (Magrassi; Swift, Derick e Hitchcock, 29), mentre un trattamento endovenoso di antigene streptococcico, porta alla comparsa di un elevato potere agglutinante del siero, ma non ad una iperreattività tissulare. Queste ed altre ricerche di Magrassi (30, 31) hanno fornito gli elementi per un possibile parallelismo tra dati sperimentali e patologia umana che bene si adatta agli schemi già ricordati di Klinge (19), Albertini (20), Grumbach (21) e di altri e che sono stati altrove analizzati (22, 32, 33).

I risultati così ottenuti vengono da Swift (29) utilizzati nel senso di vedere in essi la riprova sperimentale del fondamento della teoria allergico-focale e streptococcica del reumatismo; ma noi crediamo che, fermi restando i risultati sperimentali, la loro interpretazione vada intesa nel senso che le reazioni immunitarie quali osserviamo nei reumatici e nei non-reumatici siano espressione di un particolare stato immunitario di fronte allo streptococco (iperergico o anergico a seconda dei casi) dovuto alla presenza di focolai infettivi streptococcici e alla modalità con cui si è raggiunto un determinato equilibrio immunitario.

Il fatto che assai più spesso i reumatici che non altre categorie di malati presentano positive tali reazioni, viene da noi riferito alla frequenza veramente elevata con cui nei reumatici esistono precisamente tali focolai infettivi. La positività delle reazioni può essere quindi un elemento di presunzione a favore della teoria streptococcica allergica e focale del reumatismo, ma non ne rappresenta dimostrazione sicura; anzi il fatto può essere anche diversamente interpretato. Tuttavia non può nemmeno essere disconosciuta

---

(*) « Una cutireazione positiva allo streptococco ci può dire che l'individuo presenta forse una sensibilità tissulare allo streptococco, ma non che la malattia presente in questo individuo sia di natura streptococcica » (Chini e Lusena, 22).

Numero d'ord.	Caso clinico	Diagnosi	Focolaio di prelevamento	Intradermoreazione ad antigeni streptococcici				Agglutinazioni	
				Str. proprio	Str. di altra provenienza e di tossicità			Siero del malato	Siero-contr.
					forte	media	scarsa		
1	D. R., a. 23	Reum. art. acuto	Tonsilla	+++	+	—	—	—	—
2	C. A., a. 27	Id.	Id.	—	+	+	—	—	—
3	N. R., a. 37	Id.	Id.	+++		+		—	—
4	C. E., a. 21	Reum. art. ac. (Rec.)	Id.		++	+	—	1 : 100	1 : 100
5	C. P., a. 38	Id.	Id.	+	++	+	+	1 : 100	1 : 100
6	T. G., a. 50	Reum. art. acuto	Id.	+		—	—	—	—
7	B. V., a. 25	Id.	Id.	—	+	—	—	—	—
8	M. V., a. 44	Id.	Id.	+	++	+	—	1 1280	1 : 320
			Gengiva	—				1 : 10	—
9	C. A., a. 38	Reum. art. ac. (Rec.)	Tonsilla	+	++	+	—	—	—
10	M. L., a. 32	Id.	Id.	++	+++	+++	++	1 : 160	1 : 40
11	G. B., a. 30	Reum. art. acuto	Id.	++		++		—	—
			Prostata					—	—
12	U. A., a. 22	Id.	Tonsilla	+		—		—	—
13	P. G., a. 18	Id.	Id.	++	+	+		—	—
14	C. P., a. 28	Id.	Id.	++	+	—		—	—
15	P. R., a. 17	Id.	Id.	++	+	+		—	—
16	G. G., a. 17	Reum. art. ac. (Rec.)	Id.	++	+	+	—	—	—
17	P. G., a. 18	Reum. art. acuto	Id.	+++	+	—	—	—	—
18	M. G., a. 12	Reum. art. subacuto	Id.	—	—	+		1 : 50	—
19	M. F., a. 47	Id.	Id.	++	++	+	—	—	—
20	M. L., a. 47	Id.	Id.	+++	++	+	—	1 : 200	1 : 25
21	T. P., a. 58	Id.	Id.	++	+++	++	—	—	—
22	N. N., a. 31	Id.	Id.	+++	+	—	—	—	—
23	B. A., a. 33	Id.	Id.	+	+	—	—	—	—
24	R. R., a. 15	Id.	Id.	++	+	+		—	—
25	P. P., a. 40	Id.	Id.	++	+			1 : 40	1 : 40
26	D. C. V., a. 31	Id.	Id.	++	++	+		1 320	1 : 80
27	M. G.	Id.	Id.	+++	+	+		—	—
28	S. G., a. 59	Reum. art. cron. pr.	Id.	—	—			—	—
			Granul. dent.	—	—	—		—	—
29	P. G., a. 16	Id.	Tonsilla	+	—	+—	—	1 : 180	1 : 40
30	A. A., a. 52	Id.	Id.	—	+	+—		—	—
			Gengiva	+—		—		—	—
31	U. G., a. 33	Id.	Tonsilla	—	+	—	—	1 : 640	1 : 160
			Granul. dent.	—		—		1 : 160	1 : 80
32	G. C., a. 25	Id.	Tonsilla	++	+++	+	—	1 : 100	—
33	O. B., a. 53	Id.	Gengiva	—	—	—	—	1 : 100	—

Numero d'ord.	Caso clinico	Diagnosi	Focolaio di prelevamento	Intradermoreazione ad antigeni streptococcici				Agglutinazioni	
				Str. proprio	Str. di altra provenienza e di tossicità			Siero del malato	Siero-contr.
					forte	media	scarsa		
34	M. M., a. 62	Id.	Fistola geng.	+++	++	+	—	=	—
35	D. S. A., a. 23	Id.	Tonsilla	++	+	+	—	—	—
36	L. N., a. 24	Reum. art. cr. vert.	Id.	+++	+++	++	+	1 : 40	1 : 20
37	M. A., a. 54	Reum. art. cron. pr.	Id.	++	+	+	—	—	—
38	F. S., a. 36	Id.	Id.	—	—	—		1 : 160	1 : 80
39	M. P., a. 32	Id.	Id.	—	—	—		1 : 80	1 . 80
40	F. G., a. 61	Id.	Id.	—	+	—		1 : 80	—
			Gengiva	—		—		1 : 80	
41	A. F., a. 18	Appendicite cron.	Tonsilla	+++	++	+	+	1 ; 50	1 : 50
42	L. F., a. 21	Id.	Id.	—	—	—	—	—	—
43	S. F., a. 23	Id.	Id.	+—	++	—	—	—	—
44	A. P., a. 22	Colecistite	Id.	—	+	+	—	—	—
45	C. L., a. 35	Ulcera duodenale	Id.	++++	+++	++	++	—	—
46	S. G., a. 45	Ulcera gastrica	Id.	+	++	+	+	1 : 160	1 : 80
47	S. R., a. 19	Ulcera duodenale	Id.	+	+	—	—	—	—
48	L. C., a. 52	Ulcera gastrica	Id.	+	—	—	—	—	—
49	B. A., a. 44	Ulcera duodenale	Id.	++	+	—	—	—	—
50	R. G., a. 20	Ulcera gastrica	Id.	++	+	—	—	—	—
51	A. G., a. 29	Mielite disseminata	Id.	+	++	+	—	—	—
52	P. G., a. 48	Sciatica S. febbr. ricorr.	Prostata	++		+		—	—
			Tonsilla	+	—	—		—	—
53	V. A., a. 44	Polineurite e artr. cr. pr.	Id.	++	++	+	—	1 : 160	1 : 160
54	D. D. P., a. 54	Coroidite (reum.?)	Id.	++++	+	—	—	1 : 100	—
55	L. E., a. 30	Miosite	Id.	++		++			
56	A. E., a. 20	Faringite cronica	Id.	+	++	+	—	1 : 25	1 ; 25
57	C. E., a. 27	Glomerulo-nefrite	Id.	++	++	+	+	1 : 640	1 : 160
58	C. I., a. 35	Insuff. aort. e mitr. pregr.	Id.	++	++	+	—	—	—
59	C. M., a. 7	Glomerulo-nefrite	Id.	++	+	+	—	—	—
60	B. A., a. 15	Id.	Id.	++	—	+	—	—	—
61	M. B., a. 21	Id.	Id.	+	+	—	—	—	—
62	S. A., a. 35	Id.	Id.	++	+	+	—	—	—
63	R. G., a. 26	Endocardite settica	Id.	+	—	—	—	—	—
			Da emocult.	—	+	—	—	—	—
64	F. R., a. 33	Endocardite lenta	Tonsilla	—	+	—	—	—	—
			Da emocult.	—		+		—	—
65	L. A., a. 25	Tonsillite acuta	Tonsilla	+++	++	+	+	—	—
			Da emocult.	+++		+		—	—

Numero d'ord.	Caso clinico	Diagnosi	Focolaio di prelevamento	Intradermoreazione ad antigeni streptococcici				Agglutinazioni	
				Str. proprio	Str. di altra provenienza e di tossicità			Siero del malato	Siero-contr.
					forte	media	scarsa		
66	D. A. Q., a. 27	Id.	Tonsilla	+++	+	+	+	—	—
67	I. A., a. 30	Id.	Id.	++	+	—	--	--	—
68	F. F., a. 25	Tonsillite cron. e sinusite; sepsi cron.	Id.	— —	+	—	—	—	—
			Da emocult.	— —		—		1 : 160	1 : 1
69	F. O., a. 30	Tonsillite acuta	Tonsilla	+++	++	+	+	—	—
70	T. A., a. 16	Id.	Id.	++	++	+	—	—	—
71	L. G., a. 26	Id.	Id.		+	+	—	—	—
72	P. L., a. 14	Influenza	Id.		+	—	—		
73	O. V., a. 57	Tumor cerebri. Tonsillite	Id.		+++	++	++		
74	V. M., a. 29	Peritonite specifica	Id.		—	—	—		
75	P. L., a. 55	Cirrosi epat. Tons.	Id.		+++	++	+		
76	M. A., a. 62	Mediastinite. Tons.	Id.		+++	++	+		
77	C. F., a. 56	Insufficienza pluri-ghiandolare	Id.		++	—	—		
78	D. M., a. 57	Angina pectoris	Id.		+	—			
79	U. N., a. 62	Aneurisma aortico	Id.		—	—	—		

[++++ = eritema con diametro superiore a 4 cm. e netta infiltrazione
+++ = » » » di 2-4 cm. e netta infiltrazione, oppure con
» superiore a 4 cm. senza infiltrazione
++ = » » » di 1-2 cm. e infiltrazione, oppure con
» di 2-4 cm. senza infiltrazione
+ = » » » di 1-2 cm. senza infiltrazione
— = » » » inferiore a 1 cm.].

importanza a dati di questo genere: essi documentano non fosse altro che l'organismo non rimane sempre indifferente alla presenza di focolai infettivi streptococcici, ma che anzi questi ultimi possono determinare particolari modificazioni tissulari e umorali, di cui il grado di reattività cutanea e il potere agglutinante del siero non sono che dei semplici indici rivelatori.

RIASSUNTO.

Vengono riportati dati relativi alla cutireattività e al potere agglutinante del siero di fronte agli streptococchi di una ottantina di casi, tra cui un discreto numero di reumatici. Dai risultati ottenuti gli AA. ritengono che essi risultati non siano utilizzabili a riprova della natura streptococcica del reumatismo, ma siano invece dovuti alla presenza di focolai infettivi streptococcici indipendentemente dalla malattia reumatica; e ciò in accordo anche con dati sperimentali. Il grado di cutireattività e il potere agglutinante del siero di fronte agli streptococchi documentano però che la presenza di focolai infettivi streptococcici può determinare particolari modificazioni tissulari ed umorali dell'organismo, di cui la reattività cutanea e il potere agglutinante non rappresentano che semplici indici rivelatori.

BIBLIOGRAFIA.

(Dati relativi ai soli Autori citati nel testo).

1) Birkhaug K. E. J. inf. Dis., 40, 1927, 549.
2) Kaiser A. D. Ibid., 42, 1928, 25.
3) Irvine-Jones E. I. M. Arch. int. Med., 42, 1928, 784.
4) Swift H. F., Wilson M. G. e Todd E. W. Amer. J. Dis. Chil., 37, 1929, 98.
5) Mackenzie G. M. e Hanger F. M. J. Immun., 13, 1927, 41.
6) Swift H. F., Derick C. L. e Hitchcock G. H. Trans. Ass. Amer. Phys., 43, 1928, 192.
7) Coburn A. F. *The factor of infection in the rheumatic state*. Williams e Wilkins Co., 1931.
8) Collis W. R. F., Sheldon W. e Hill N. G. Quart. J. Med., N. S., 1, 1932, 511.
9) Derick C. L. e Fulton M. N. J. Clin. Invest., 10, 1931, 121.
10) Swift H. F. *Rheumatic Fever*. Nelson Loose Leaf Med., cap. XIV, New York, 1931.
11) Short C. L., Dienes L. e Bauer W. Amer. J. Med. Sc., 187, 1934, 615.
12) Nicholls E. E. e Stainsby W. J. J. clin. Invest., 10, 1931, 323.
13) Cecil R. L., Nicholls E. E. e Stainsby W. J. Arch. int. Med., 43, 1929, 571.
14) Dawson M. H., Olmstead M. e Boots R. H. Ibid., 43, 1929, 173.
15) Id., Id., Id. J. Immun., 23, 1932, 187.
16) Kreidler. J. inf. Dis., 39, 1926, 186.
17) Lusena M. Boll. Ist. Sier. Mil., 10, 1931.
18) Clawson B. J., Wetherby M., Hilbert E. H e Hilleboe H. E. Amer. J. Med. Sc., 184, 1932, 758.
19) Klinge F. *Der Rheumatismus*. Ergeb. allg. Path., 72, 1933.
20) Albertini v. A. Schweiz. med. Wschr., 63, 1933, 1177.
21) Grumbach A. Ibid., 63, 1933, 1182.
22) Chini V. e Lusena M. Policlinico, Sez. Prat., 41, 1934.
23) Derick C. L. e Andrewes C. H. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 22, 1925, 116.
24) Andrewes C. H., Derick C. L. e Swift H. F. J. exp. Med., 44, 1926, 35.
25) Derick C. L. e Swift H. F. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 25, 1927, 222.
26) Hitchcock C. H. e Swift H. F. Cit. da Swift ecc. Trans. Ass. Am. Phys., 43, 1928, 192.
27) Magrassi F. Boll. Sez. ital. Soc. intern. Microbiol., 5, 1933, 245.
28) Böhmig R. Klin. Wschr., 12, 1933, 258.
29) Swift H. F., Derick C. L e Hitchcock C. H. Trans. Ass. Amer. Phys., 43, 1928, 192.
30) Magrassi F. Acta Rheumatologica, 1933, n. 17
31) Id. Boll. Ist. Sier. Mil., 13, 1934.
32) Lusena M. e Chini V. *Le infezioni focali*. Relaz. al XXXIX Congr. Soc. ital. Med. int., Pavia, 1933.
33) Chini V. La ricerca scientifica, 1934, n. 9-10.

II.

ISTITUTO CARLO FORLANINI
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E MALATTIE RESPIRATORIE
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. E. MORELLI.

Sulla pleurite colesterinica.

Contributo clinico-sperimentale.

Dott. A. FABRIS.

È generale ormai l'accordo fra gli Autori nel considerare come pleurite colesterinica solamente quella nel cui essudato è dimostrabile la presenza di colesterina allo stato cristallino. La colesterina infatti si può considerare un costituente chimico normale di ogni essudato pleurico; ma mentre nelle comuni pleuriti essa si trova allo stato colloidale o allo stato di combinazione (esteri colesterinici), è raro invece rinvenirla allo stato cristallizzato. E ciò indipendentemente dal quantitativo assoluto di colesterina, poichè può darsi il caso di versamenti pleurici contenenti detta sostanza in quantità anche superiore a quella di alcune pleuriti colesteriniche e non per questo si possono qualificare come tali, mancando nell'essudato i caratteristici cristalli.

La pleurite colesterinica, così definita, si deve considerare una malattia rara se complessivamente i casi raccolti nella letteratura arrivano appena alla cinquantina. Dallo studio di questi è però già possibile raccogliere un insieme di fatti che valgono a individuare la forma morbosa e a chiarirne, almeno in maniera approssimativa, la natura e il meccanismo patogenetico.

Un primo fatto d'importnza fondamentale è che la pleurite colesterinica non è mai tale fin dall'inizio ma diventa colesterinica solo a distanza di tempo (fino a 30 anni in un caso di Barbier e Tricaud, 40 anni nel caso di Faisans e Audistère). Sono pochissimi i casi (Vasaturo, un caso di Castex-Romano) in cui si sono trovati cristalli di colesterina nell'essudato all'inizio della malattia pleurica. E anche in questi con tutta probabilità l'acuzie della malattia è solo apparente, non potendosi escludere con certezza la preesistenza di malattie pleuriche passate inosservate. Si tratta invece per lo più di soggetti che hanno sofferto in precedenza, in genere parecchi anni prima, di pleurite essudativa dallo stesso lato; pleurite a lungo decorso, con scarsa o nulla tendenza al riassorbimento, e in cui dopo un lungo periodo di latenza o di apparente guarigione, in occasione di una nuova puntura esplorativa si trova il caratteristico essudato colesterinico con le sue scaglie lucenti in sospensione e le tipiche tavolette all'esame microscopico.

La pleurite colesterinica si deve pertanto considerare come la manifestazione ultima, a lunga scadenza e naturalmente non sempre obbligata, di una

comune pleurite essudativa. E da un punto di vista clinico, data la cronicità e la lentissima evoluzione senza possibilità di guarigione spontanea, si potrebbe considerare la pl. col. come un esito della pleurite essudativa, anche se ciò non si possa ammettere da un punto di vista anatomico (Chiovenda), avendo l'indagine istologica dimostrato la presenza di lesioni flogistiche a carattere evolutivo.

Esistono com'è noto delle pleuriti che si distinguono per la lunga durata del versamento che si riforma regolarmente dopo ogni evacuazione per anni e decenni (cosidette pleuriti « intarissables » di Dieulafoy). Orbene tutto fa credere che siano alcune di queste pleuriti improsciugabili quelle candidate a divenire colesteriniche.

Questo fatto forse ci rende conto dell'essere la pl. col. malattia propria dell'adulto: nella letteratura esiste infatti una sola osservazione in un bambino di 9 anni (Sharpe).

Il concetto suesposto ci permette anche di valutare nella dovuta misura l'importanza da assegnare al bacillo di Koch come agente eziologico. Il germe della tubercolosi è stato di fatto rinvenuto in molti casi (Chelchowsky, Barjon Cade, Klemperer, Sharpe, Natali, Oettinger, Malaguti, Stockman, due casi di Mainini, Kraffczyk, due casi di Tricaud, Bevere, Stein, Daniel-Puder, Chiovenda), ma anche numerosi sono i casi, compreso quello di mia osservazione, in cui il bacillo di Koch non è stato trovato pur impiegando tutti i mezzi che sono a nostra disposizione per metterlo in evidenza. È quindi probabile che la pl. col. si possa considerare di origine tubercolare solo in via indiretta, ossia solo in quanto sono in genere tubercolari le pleuriti essudative apparentemente primitive che la precedono e di cui la pl. col. rappresenta l'esito. Ma non possiamo affermare con assoluta certezza che la presenza del bacillo di Koch sia « conditio sine qua non » perchè una pleurite diventi colesterinica.

Il quadro clinico è caratterizzato dall'andamento tipicamente cronico e dalla scarsa o nulla ripercussione sulle condizioni generali. La febbre per lo più manca. Sono in genere i dolori toracici e i disturbi d'indole meccanica quelli che richiamano l'attenzione dell'infermo e specie la dispnea se il versamento è abbondante. I sintomi fisici sono quelli di un comune versamento pleurico, spesso però di tipo saccato. Fra i sintomi fisici è da segnalare come fatto frequente la persistenza sulla zona ottusa del fremito toraco-vocale, fenomeno da attribuire con tutta probabilità all'ispessimento della parete pleurica. Questa particolarità, come giustamente fanno notare Barbier e Tricaud, fa sì che in mancanza di una puntura esplorativa, la pleurite colesterinica possa facilmente essere scambiata con una comune pachipleurite fibrosa adesiva, dato il precedente anamnestico della sofferta pleurite e la scarsa o nulla ripercussione sulle condizioni generali dell'infermo.

Sui caratteri dell'essudato e sull'importanza diagnostica della puntura esplorativa non è il caso di insistere: basta il referto delle tipiche tavolette di colesterina per porre la diagnosi in modo sicuro. Nei riguardi dell'essudato è però importante sottolineare il fatto della costante assenza di germi, se si eccettui il reperto, per altro non frequente, del bacillo di Koch.

Le conoscenze sull'anatomia patologica della lesione risultano dai pochi casi venuti all'autopsia in seguito a complicazioni o a malattie intercorrenti (Rosenbach, Rivalta, Faisans-Audistère, Stockman, Angelini, Stein, Daniel-Puder, Chiovenda).

Il dato anatomico che possiamo ritenere fondamentale della pl. col. è rappresentato dal notevole ispessimento della pleura, fenomeno che è stato riscontrato costantemente in tutti gli esami: si tratta cioè in ogni caso di una pachipleurite fibrosa sclerotica, spesso calcifica, che anche in assenza dell'indagine anatomica diretta, si può ammettere senz'altro in tutti i casi per il notevole senso di resistenza incontrato dall'ago nella puntura esplorativa, particolare questo segnalato concordemente da tutti gli autori. Stando così le cose, mi pare senz'altro accettabile la nomenclatura recentemente proposta e adottata da Chiovenda di « pachipleurite incistata colesterinica ».

Prima di passare a trattare della patogenesi che rappresenta più direttamente l'oggetto della presente nota, ritengo opportuno riportare brevemente il caso di mia osservazione (1). Esso merita di essere segnalato per alcune ricerche sperimentali la cui interpretazione può servire a mettere in chiaro alcuni punti del complesso problema patogenetico.

S. U., di anni 36, muratore. Entra nell'Istituto il 15-2-1933.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare salvo che una sorella pare abbia sofferto di pleurite secca, di cui è completamente guarita. Coniugato con donna sana; ha avuto 6 figli che godono buona salute. È sempre vissuto in ambienti igienici e non ha avuto rapporti con persone malate di tubercolosi. Bevitore e fumatore modico. Non ha avuto malattie veneree. Morbillo in età di 11 anni. A 15 anni per la durata di qualche mese dimagrimento, astenia, frequenti cefalee, febbricola: non fenomeni a carico dell'apparato respiratorio. Detti disturbi scomparvero completamente in seguito a cure generali.

In età di 21 anni (1918), trovandosi al servizio militare, ammalò di pleurite essudativa sinistra. All'ospedale militare dove fu ricoverato per circa due mesi, fu sottoposto per otto volte ad abbondanti toracentesi (circa due litri per volta): il liquido, per quanto ricorda il paziente era limpido. Successivamente, essendo migliorato, fu inviato in licenza di convalescenza: senonchè dopo qualche settimana, nuovamente febbre e oppressione respiratoria. Il medico curante praticò altra toracentesi che pare sia stata molto più abbondante delle precedenti. Dopo di che altro periodo di miglioramento nelle condizioni generali. Ripresentantosi sotto le armi allo scadere del 6° mese di convalescenza (ottavo mese di malattia) fu nuovamente ricoverato all'Ospedale militare dove fu ancora una volta sottoposto a toracentesi che fu, come le precedenti, abbondante. Allora fu riformato e rinviato definitivamente a casa. Quivi nei mesi successivi miglioramento progressivo, aumento del peso, scomparsa della febbre e dei disturbi funzionali a carico dell'apparato respiratorio. D'allora il paziente è stato bene, tanto che ha potuto esercitare il suo mestiere di muratore; solo a periodi dolori vaghi all'emitorace sinistro.

Nel maggio 1932 i dolori all'emitorace sinistro improvvisamente si accentuarono e comparve dispnea. Ricoverato nuovamente in ospedale, fu diagnosticata pleurite sinistra; la puntura esplorativa non dette però esito a liquido. Dimesso dopo qualche giorno, ha continuato a soffrire, in maniera saltuaria degli stessi disturbi, alternando periodi di lavoro a periodi di riposo. Non ha mai notato febbre. Non dimagrimento, nè perdita dell'appetito. Essendosi nelle ultime settimane nuovamente accentuati i dolori e l'oppressione respiratoria, viene ricoverato nel nostro Istituto.

All'esame clinico egli presentava: Condizioni generali buone. Stato di nutrizione e sanguificazione discreto. Cute alquanto pallida; mucose visibili rosee. Pannicolo adiposo scarso. Micropoliadenia generale. Sviluppo scheletrico e muscolare normale.

Torace ampio, ben conformato, simmetrico salvo maggiore accentuazione delle fosse sopra e sottoclaveare di sinistra. Minore espansione dell'emitorace sinistro alla base. Fremito vocale tattile abolito a sinistra dall'apice scapolare in basso e alla regione ascellare. Nella stessa zona, alla percussione, ottusità di coscia con margine superiore curvilineo, come da versamento pleurico. Non triangolo paravertebrale. Area di Traube libera. All'ascoltazione sulla zona ottusa respiro abolito; più in alto respiro fievole. Non

(1) Il caso è stato presentato in una lezione clinica dal prof. Omodei-Zorini al corso di perfezionamento in Tisiologia (1933).

broncoegofonia. A destra fremito vocale tattile trasmesso; suono chiaro e respiro vescicolare senza rumori aggiunti.

Cuore: l'aia cardiaca non deborda a destra. Confine sinistro difficilmente delimitabile per l'ottusità pleurica. I toni sono netti su tutti i focolai. Polso regolare, normoteso. Pressione arteriosa Mx. 115, Mn. 80 (Riva Rocci).

Nulla di notevole a carico dell'addome. Gli organi ipocondriaci nei limiti. Negativo l'esame del sistema nervoso.

All'esame radiologico (radiografia n. 1) opacità intensa omogenea nei due terzi inferiori dell'emitorace sinistro come da versamento pleurico, a margine superiore netto. Campo polmonare destro di aspetto normale. Mediastino non spostato.

La puntura esplorativa del cavo pleurico, che si esegue con difficoltà per il notevole ispessimento della pleura, dà esito a un liquido denso, di consistenza quasi poltacea e che penetra a stento nella siringa, di colorito giallo bruno, con numerose squamette lucenti in sospensione. All'esame microscopico accanto a scarsi elementi figurati rappresentati da cellule endoteliali vacuolizzate, si nota un abbondante detrito amorfo e una grande quantità di tavolette di colesterina.

FIG. 1.

Ricerche collaterali e di laboratorio: Nulla a carico delle urine. Assente il bacillo di Koch nell'espettorato sia all'esame diretto che alla prova biologica e culturale. R. W. negativa.

Globuli rossi 4.400.000. Emoglobina 80. Globuli bianchi 6500. Formula leucocitaria: Pol. neutrofili 61 %; eosinofili 2 %; basofili 0; linfociti 29 %; monociti 8 %.

Colesterinemia: 1,54 ‰.

Cutireazione alla tubercolina umana positiva.

L'essudato pleurico seminato nei comuni terreni non rivela presenza di germi. La ricerca diretta del bacillo di Koch, come anche la ricerca culturale (terreno di Petragnani) e quella biologica nella cavia riescono negative.

Si esegue una prima toracentesi coll'apparecchio di Morelli. L'operazione però riesce di esecuzione difficile perchè il liquido, nonostante la forte aspirazione che si può ottenere coll'apparecchio suddetto, essendo molto denso, occlude facilmente il trequarti. Si pensa allora di diluire prima l'essudato immettendo della soluzione fisiologica sterile: con questo espediente si riesce infatti ad evacuare quasi completamente il cavo pleurico, sostituendo il liquido con aria.

A distanza di 4 giorni dalla toracentesi insorge febbre di tipo continuo-remittente che sale nei giorni seguenti, raggiungendo i 39°-39°,5. Nello stesso tempo il malato ac-

cusa vivi dolori al torace e diventa dispnoico. Le condizioni generali restano tuttavia soddisfacenti.

Si pratica un altro esame radiologico e si nota la presenza di un ampia immagine idro-aerea che occupa il campo medio e inferiore sinistro e che sposta in maniera apprezzabile il mediastino verso destra (radiografia n. 2).

FIG. 2.

La puntura esplorativa dà esito a un liquido più fluido del precedente, di colorito bruno sporco, di odore intensamente fetido. All'esame microscopico di esso non si rinviene traccia di cristalli di colesterina, ma solo un detrito amorfo e un'abbondante flora batterica polimorfa.

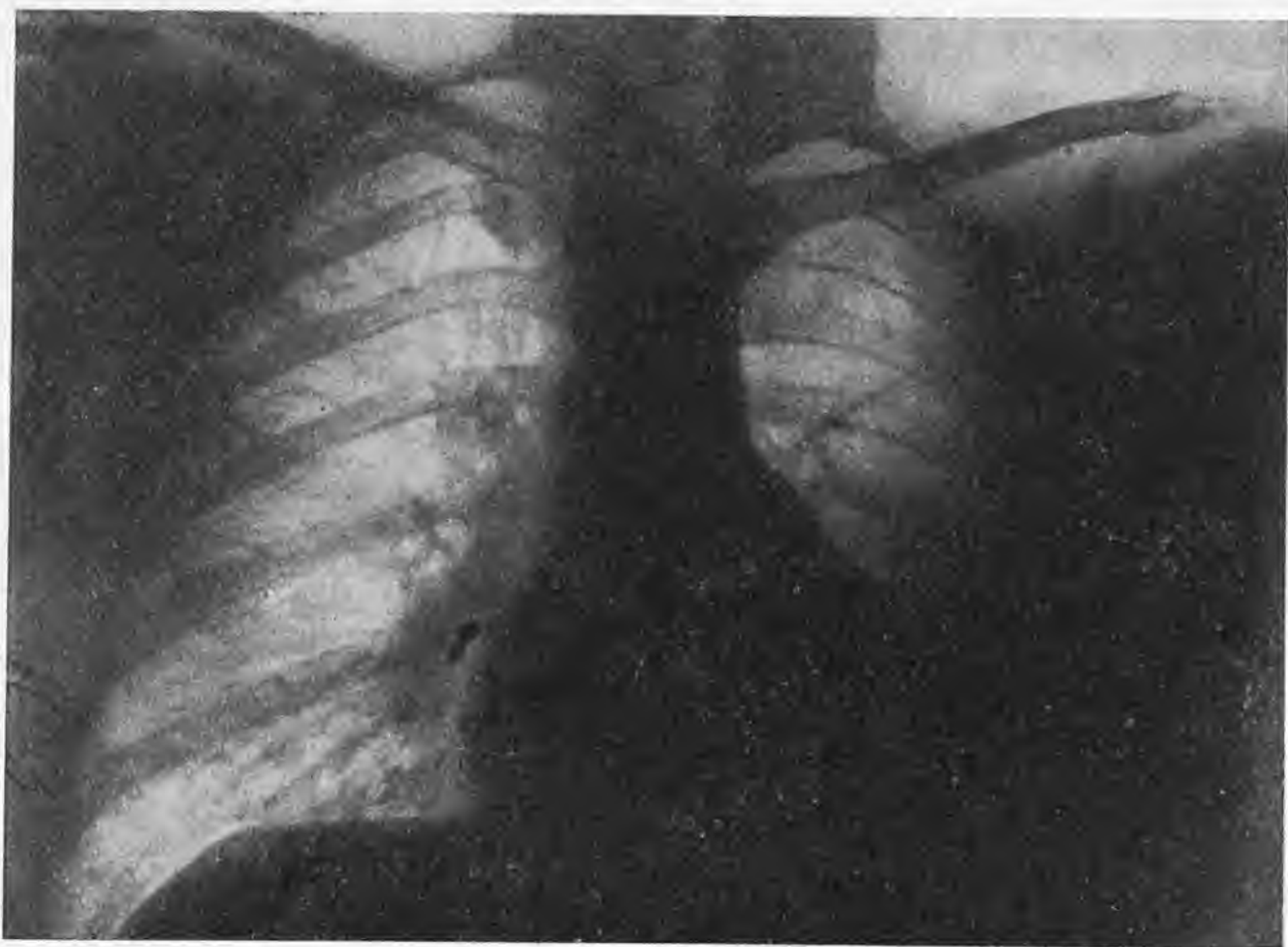



FIG. 3.

Lo stesso giorno (14-4-1933) il malato viene inviato al reparto chirurgico e operato di costotomia (prof. Gaeta). Previa anestesia novocainica, s'incidono le parti molli sul-

l'ascellare posteriore e si reseca per breve tratto l'ottava costa. S'incide la pleura fortemente ispessita e si dà esito a liquido e a gas molto fetidi. Si drena il cavo con tubi di gomma, accollandovi con punti di sutura le parti molli.

Il malato in seguito viene sottoposto giornalmente ad abbondanti lavaggi pleurici con liquidi antisettici a base di cloro. Si ha così un rapido miglioramento delle condizioni generali e locali: la febbre si mantiene ancora intorno ai 38° per circa un mese e mezzo, poi scompare del tutto. Il cavo diminuisce progressivamente di ampiezza, mentre la secrezione si fa sempre più scarsa fino a cessare completamente. Il malato viene dimesso guarito nel gennaio 1934. (Radiogrofia n. 3).

Il caso su riportato richiede qualche parola di commento.

Nulla di particolare per ciò che riguarda la storia e il quadro clinico della malattia che sono quelli ormai ben noti della pl. col.

Come nella quasi totalità delle altre osservazioni, anche nel nostro caso la malattia pleurica è stata preceduta da una pleurite essudativa omolaterale che si è svolta ben 15 anni prima e della quale il malato è venuto clinicamente a guarigione dopo qualche mese.

Ma in questo come negli altri casi bisogna necessariamente ammettere che si tratti solo di guarigione apparente e che il più o meno lungo periodo di latenza intercorrente fra il primo episodio della pleurite essudativa e l'ultimo della cosidetta pl. col., sia contrassegnato anatomicamente dal persistere della flogosi pleurica a tipo essudativo. Resta infatti difficile pensare che la pl. col. rappresenti un fatto nuovo ossia una nuova pleurite con versamento che venga a insediarsi a distanza di anni da una prima flogosi essudativa in una pleura, i cui foglietti, come accade quasi abitualmente, sono adesi per sinfisi.

È invece più logico pensare che non esista soluzione di continuità fra i due processi, ma che l'apparente guarigione della prima pleuropatia sia legata a un venir meno dei fenomeni acuti, per cui il malato sembra clinicamente guarito, mentre persiste anatomicamente la flogosi pleurica con essudazione la quale porterà col tempo a quelle gravi alterazioni della parete e a quelle modificazioni dell'essudato che caratterizzano la pl. col.

Il medico che osserva il malato nel periodo di latenza può facilmente cadere in errore nel senso che può essere indotto a considerare come gli esiti cicatriziali della prima pleurite essudativa, i fenomeni semeiologici a carico del torace ed escludere la presenza di essudato laddove questo ancora esiste. Anche la puntura esplorativa può non avere un valore decisivo. Essendo spesso la pleurite saccata ed essendo spesso l'essudato molto denso, può accadere facilmente che la puntura non dia esito a liquido. Ciò è accaduto precisamente nel nostro malato quando fu ricoverato la terza volta in ospedale nel 1932, ossia un anno prima che capitasse alla nostra osservazione. In quell'epoca, non essendosi trovato versamento, il malato fu dimesso dall'ospedale dopo pochi giorni.

Altro punto su cui mi pare opportuno richiamare l'attenzione nel nostro caso è quello che si riferisce alla complicazione del piopneumotorace putrido, sopravvenuto dopo la toracentesi.

Anche altri Autori insistono sulla facilità con cui la pleura in questa malattia va incontro a infezione secondarie, come se i poteri di resistenza della sierosa fossero notevolmente indeboliti. Inquinamenti accidentali del cavo pleurico con germi saprofiti e forse anche patogeni in rapporto a punture esplorative o a toracentesi, è probabile che si verifichino, pur seguendo le regole dell'asepsi più rigorosa, molto più spesso di quello che non crediamo.

Ciò nonostante non accade mai o molto di rado che una comune pleurite sierosa si trasformi in una pleurite purulenta o putrida in seguito a una puntura esplorativa o a un vuotamento.

Esiste in altri termini fra la pl. col. e la pleurite sierosa lo stesso rapporto, se è possibile il paragone, fra i tessuti di un soggetto sano e quelli di un diabetico di fronte alle iniezioni ipodermiche, nelle quali anche si verifica presumibilmente spesso la penetrazione di germi nei tessuti, se non altro di quelli che si trovano abitualmente sulla pelle e che non sempre vengono eliminati dalla disinfezione preliminare della cute stessa. Nel nostro caso probabilmente è bastato l'ingresso dei comuni soprafitti della putrefazione per determinare rapidamente la trasformazione putrida dell'essudato. Fenomeno questo della diminuita resistenza della sierosa pleurica che rappresenta certamente un argomento di più in favore del concetto che nella pl. col. gli scambi fra sangue e sierosa sono ridotti al minimo. Una riprova di questo fatto e che non si può altrimenti spiegare se non ammettendo una notevole diminuzione del potere di assorbimento della pleura è dimostrata nel caso nostro dalla osservazione clinica della scarsa ripercussione sulle condizioni generali dell'infermo, della pleurite putrida complicante. A parte l'alterazione febbrile e gli altri disturbi quali i dolori e la dispnea, da considerare questi ultimi di origine meccanica in rapporto alla forte tensione del gas, non è stato osservato nel nostro malato quel grave quadro tossico, di origine saproemica, che siamo soliti osservare in infezioni di questo genere, quando intervengono in una pleura normalmente pervia.

C'è infine da domandarsi se nel nostro malato la suddetta complicazione non abbia rappresentato da un certo punto di vista un'evenienza favorevole ai fini della guarigione definitiva. È ben nota la gravità della prognosi quoad valetudinem della pl. col. La sclerosi della parete da una parte e dall'altra la presenza dell'essudato che non tende al riassorbimento e che, vuotato, si riproduce indefinitamente, sono condizioni certamente non favorevoli a che la lesione guarisca, sia pure in difetto ossia mediante sinfisi pleurica. Ora invece nel nostro malato si potrebbe pensare che l'infezione del cavo pleurico in primo tempo e gli abbondanti lavaggi con liquidi antisettici eseguiti successivamente abbiano per così dire deterso la cavità pleurica (è stato già accennato alla scomparsa dei cristalli di colesterina nell'essudato sopravvenuta l'infezione) e determinato uno stato irritativo della parete, per il quale è stato possibile arrivare alla sinfisi. È necessario però aggiungere che a questo esito molto deve aver contribuito il fatto d'essere la pleurite saccata e parietale per cui è bastato un minimo di espansione polmonare e un minimo di retrazione toracica per arrivare all'adesione delle pareti.

Nel nostro caso sono state le particolari circostanze, determinate dalla infezione del cavo pleurico, che ci hanno portato necessariamente all'intervento chirurgico. In questo il nostro caso presenta una stretta analogia con quello di Chauffard e Girard.

Ma prescindendo dalle complicazioni, per ciò che riguarda la terapia della semplice pl. col., si ha ragione di dubitare fortemente per le considerazioni fatte più sopra, delle guarigioni ottenute da qualche autore coll'impiego di mezzi semplici quali la sostituzione del liquido con azoto (Izar) o la semplice toracentesi. Le stesse riserve sono avanzate anche da altri autori (Malaguti). Al contrario i dati anatomici che si posseggono sulla pl. col. inducono a considerare come unico trattamento razionale ai fini della guarigione definitiva il

trattamento chirurgico, consistente o nella semplice toracotomia o in una operazione plastica nei casi in cui non sia possibile ottenere una riespansione polmonare sufficiente ad annullare la cavità.

La toracotomia, seguita da lavaggio pleurico in aspirazione permanente secondo la tecnica di Morelli, ci appare essere il trattamento di scelta della pleurite colesterinica, dal quale ci si può attendere una guarigione definitiva in molti casi.

Con esso si otterrebbe il duplice scopo di allontanare dal cavo pleurico nella maniera più completa possibile la colesterina cristallizzata, sostanza di difficile riassorbimento, data la sclerosi della parete, e di portare gradualmente il polmone al massimo grado di riespansione compatibile con le condizioni anatomiche della pleura viscerale. Solo in secondo tempo e in determinati casi questo trattamento potrebbe essere integrato da una toracoplastica parziale.

***

Nello studio della pl. col. il problema patogenetico è quello che ha specialmente interessato gli autori che si sono occupati di questa rara forma morbosa. E allo stato attuale, nonostante le molte ricerche e le numerose discussioni, si può dire che esso non abbia ancora avuto una soluzione soddisfacente.

La questione che è stata particolarmente trattata è quella che si riferisce alla genesi della colesterina. In alcune pleuriti colesteriniche si può avere un accumulo tale di colesterina nel cavo pleurico da superare di parecchie volte il quantitativo totale di colesterina dell'organismo. È naturale quindi porsi il quesito se detta sostanza provenga dal sangue oppure rappresenti un prodotto di formazione locale; e in quest'ultimo caso da quali elementi essa derivi.

Un altro lato del problema patogenetico che invece non è stato preso nella considerazione dovuta è quello che riguarda la cristallizzazione della colesterina. Come si è detto non è il quantitativo assoluto di colesterina, bensì è la presenza di colesterina allo stato cristallino, cioè in uno stato fisico ben diverso da quello in cui questa sostanza si rinviene normalmente nei tessuti, ciò che caratterizza la pl. col. Orbene il fatto stesso della estrema rarità del reperto di colesterina cristallizzata nell'essudato pleurico, paragonato alla grande frequenza delle flogosi essudative che colpiscono questa sierosa, rappresenta già di per sè un fenomeno che richiede una spiegazione.

Altra questione strettamente connessa con la precedente è quella che riguarda l'importanza eventuale che può assumere questo stato fisico particolare della colesterina nella cronicizzazione del processo morboso. Se si dovesse ammettere, secondo un'opinione corrente, che la colesterina allo stato cristallino sia una sostanza non passibile di azione litica e quindi di difficile riassorbimento, bisognerebbe concludere che la cristallizzazione della colesterina nell'essudato pleurico rappresenti già da sola una condizione sufficiente a mantenere il processo morboso in maniera indefinita.

Da questa esposizione schematica si comprende come molteplici siano gli aspetti del problema patogenetico della pl. col. e come sia necessario tener tutti nel dovuto conto se si vuole arrivare a formarsi un concetto della malattia il più esatto possibile.

Prima di passare alla trattazione delle singole questioni, conviene tuttavia accennare a quei pochi fatti finora emersi dello studio della malattia, che

si possono considerare come sicuramente accertati. Si può oggi affermare che sono essenzialmente delle condizioni locali, pleuriche, quella che portano alla pleurite colesterinica. La dottrina che tendeva a subordinare la lesione pleurica al disturbo generale del metabolismo colesterinico non ha trovato conferma nei fatti, essendosi dimostrato a sufficienza che in un'alta percentuale di malati di pl. col. non esiste aumento del tasso colesterinico del sangue.

Ugualmente non è da includere la pl. col. nel gruppo di quelle malattie, alcune di studio recente, dette lipoidosi, a base delle quali esiste un disturbo generale o locale del metabolismo dei lipoidi. Nelle xantomatosi o lipoidosi colesteriniche si tratta di un'alterazione primaria del ricambio sterinico, in cui non è dimostrabile come fatto iniziale un processo flogistico del tessuto colpito. Nella pl. col. invece il punto di partenza obbligato è sempre una lesione infiammatoria a lunga evoluzione della sierosa. Non appare quindi esatto, come fanno alcuni (Mainini), definire senz'altro la pl. col. come una xantomatosi pleurica.

Origine della colesterina. — Su questo argomento i pareri degli AA. sono quanto mai discordi. Tuttavia bisogna convenire che allo stato attuale il concetto dell'origine locale è quello che tende a prevalere almeno fra gli AA. più recenti.

La dottrina ematogena ipercolesterinemica, sostenuta specialmente dall'Izar, ha trovato scarsi seguaci sopratutto in vista del fatto già segnalato, che l'aumento della colesterina ematica nei malati di pl. col. è tutt'altro che costante. Secondo Malaguti si ha nel 50 % dei casi. Non solo ma delle osservazioni starebbero a dimostrare che in alcuni casi l'ipercolesterinemia si debba considerare non primaria, ma da riassorbimento, poichè si è visto diminuire il tasso colesterinemico dopo ripetute toracentesi (osservazioni di Izar, Maiolo. Mainini).

L'origine ematica, come giustamente fa osservare il Bevere, è comunque insostenibile per quei casi in cui il tasso di colesterina libera nell'essudato è così elevato da superare di molto quello del sangue (casi di Izar, Maiolo, Vasaturo). In tal caso bisognerebbe ammettere un vero e proprio meccanismo di secrezione della parete pleurica, ipotesi quanto mai assurda.

Si potrebbe pensare, seguendo Bignami, che « come nei tessuti necrobiotici si depositano spesso dal plasma i sali calcari e i grassi neutri, così possa accadere per la colesterina che i tessuti alterati sottraggono dal plasma e tendono ad accumulare: sembra debba esservi una modificazione tutta speciale dei tessuti in lenta necrobiosi, che è causa della deposizione in essi dei sali calcari, dei grassi e della colesterina. Vi deve essere un certo rapporto fra la necrobiosi dei tessuti patologici, l'infiltrazione di sali calcari e di grassi e la produzione e l'accumulo locale di colesterina ». In tal caso, come osserva Bignami, non è necessario ammettere come condizione essenziale un aumento della colesterina ematica. Tuttavia anche questo meccanismo potrebbe invocarsi, per le ragioni su esposte, solo per quei casi in cui è specialmente abbondante nell'essudato la colesterina allo stato cristallino, essendo invece il quantitativo di colesterina disciolta inferiore ai valori ematici.

Ma la più grave obiezione che si può opporre al concetto della genesi ematica della colesterina è quella basata sul dato anatomico che oggi si può ritenere sufficientemente accertato, del notevole ispessimento sclerotico della parete pleurica, caratteristico di questa alterazione morbosa. La pachipleurite è

abitualmente di tal grado da fare ammettere con fondatezza che la permeabilità pleurica e con essa gli scambi fra pleura e sangue siano ridotti al punto da rendere difficile se non impossibile il passaggio della colesterina e di altre sostanze a molecola complessa dal sangue nella pleura e viceversa. È noto d'altra parte in seguito alle esperienze di Rouillard-Nativelle, confermate da Bevere, che introducendo nel cavo pleurico di malati di pl. col. delle sostanze chimiche a molecola semplice, come il salicilato di sodio, si ha un rallentamento notevole nell'eliminazione urinaria di dette sostanze in confronto delle comuni pleuriti sierose. Abbiamo visto più sopra come anche il nostro caso abbia fornito degli elementi d'indole clinica in favore del concetto che nella pl. col. il cavo pleurico rappresenti un distretto organico escluso quasi dall'economia generale dell'organismo. C'è pertanto da restare dubbiosi se non del fatto per lo meno della interpretazione, circa l'osservazione citata più sopra della diminuzione della colesterina ematica dopo ripetute toracentesi, riportata da qualche autore. Ma su questo concetto della cavità chiusa che noi riteniamo d'importanza fondamentale per un'esatta comprensione del problema patogenetico della pl. col., avremo occasione di tornare più avanti.

Esclusa o per lo meno ridotta entro limiti modesti la genesi ematica, resta a prendere in considerazione l'origine locale, autoctona, della colesterina. In tal caso questa potrebbe derivare:

1) dal liquido pleurico;
2) dagli elementi corpuscolati dell'essudato;
3) dalla parete pleurica.

In favore dell'origine dal liquido ci sarebbe un'esperienza di Barbier e Tricaud, i quali avrebbero trovato che il liquido pleurico di un malato di pl. col., mantenuto asetticamente fuori dell'organismo alla temperatura di 36°, si arricchiva col tempo in colesterina, come se questa si formasse in via sintetica. In verità l'esperienza non è stata pienamente confermata dal Bevere.

Al contrario molti sono gli AA. che danno la maggiore importanza agli elementi corpuscolati dell'essudato (Coyon e Fiessinger, Stockman, Faisans-Audistère, Ruppert, Natali, Maiolo, Angelini). Normalmente tanto nel liquido come nei globuli bianchi degli essudati è contenuta una certa quantità di colesterina sia libera sia in combinazione cogli acidi grassi (esteri colesterinici); quantità che però sarebbe insufficiente a spiegare l'enorme accumulo di colesterina che si può avere in alcune pl. col. qualora non si ammettesse, per l'intervento di fermenti proteolitici, una scissione delle proteine cellulari con messa in libertà, dai complessi lipo-proteidi, di sostanze lipoidee tra le quali la colesterina e i suoi esteri (Bevere).

La genesi della colesterina dagli elementi necrobiotici della parete pleurica è stata presa in considerazione specialmente da Chauffard-Girard, Kraffczyk, Bignami, Mainini, Bevere. Questo concetto dell'origine parietale della colesterina troverebbe conferma anche nei dati anatomici: così Chiovenda ad es. ha constatato nel suo caso gravi processi degenerativi grassi degli strati più interni della parete pleurica sclerotica. Dato lo sfaldamento necrotico della parete che si produce di continuo e in maniera indefinita in queste sacche pleuriche, si avrebbe un rifornimento continuo di materiale ricco di lipoidi che va ad accrescere il quantitativo di colesterina del contenuto. La genesi parietale della colesterina spiegherebbe perciò meglio di ogni altra il rifornimento continuo della sostanza in seno all'essudato.

In conclusione si può dire che probabilmente tutti e tre gli elementi presi in considerazione partecipano alla produzione della colesterina. L'origine della colesterina quindi, pur essendo autoctona, può essere multipla o per lo meno non esistono argomenti che facciano escludere per ognuno dei fattori presi in esame, la possibilità maggiore o minore a seconda dei casi, di partecipare alla genesi della colesterina.

Si potrebbe dubitare che detti fattori siano insufficienti, data la loro entità, a spiegare l'accumulo enorme di colesterina che si può avere in alcune pleuriti colesteriniche. Ma il fatto è facilmente comprensibile se si pensa che l'apporto di colesterina, per quanto scarso, si effettua in un tempo lunghissimo, per la durata di anni e di decenni, e se si pensa d'altra parte che il riassorbimento della colesterina da parte della pleura, per lo meno nei riguardi di quella cristallizzata, sia assolutamente nullo. Per le stesse ragioni per le quali dobbiamo escludere la genesi ematica della colesterina, dobbiamo escludere che la colesterina dell'essudato, specie quella cristallina, possa essere anche in parte riassorbita. In altri termini all'accumulo del lipoide concorrono due fattori, da una parte l'apporto continuo che può divenire imponente in funzione del tempo, dall'altra la mancanza di ogni assorbimento.

Cristallizzazione della colesterina. — È questo, a mio giudizio, il problema centrale della pl. col.

In realtà l'intimo meccanismo chimico-fisico che presiede alla cristallizzazione della colesterina nell'ambiente organico in genere, è ancora oggi sconosciuto.

Si tratta tuttavia nel caso particolare della pl. col. di accertare se esistano delle condizioni che favoriscano questo cambiamento dello stato fisico della colesterina, fenomeno a cui è strettamente legata la definizione stessa della malattia.

Si può escludere innanzi tutto che detta cristallizzazione rappresenti la conseguenza di uno stato di sovrasaturazione, cioè che essa avvenga quando la colesterina raggiunga una determinata concentrazione critica nel liquido pleurico. E infatti è dimostrato che non esiste alcun rapporto quantitativo fra la frazione disciolta o combinata e la frazione cristallizzata della colesterina nell'essudato. È noto che mentre in alcuni casi accanto alla colesterina cristallina esiste in notevole quantità la colesterina libera, in altri invece è abbondante la prima e scarsa la seconda. Non pare quindi che la cristallizzazione della colesterina rappresenti una condizione legata all'equilibrio chimico-fisico della sostanza disciolta. E ciò si comprende facilmente se si pensa che la colesterina libera si trova nei liquidi organici allo stato colloidale, quando invece la cristallizzazione in ambiente saturo è fenomeno caratteristico dei cristalloidi.

La mancanza di ogni rapporto proporzionale fra la frazione disciolta e la frazione cristallina rende poco accettabile l'ipotesi, del resto generica, di Grigaut che mette in rapporto la cristallizzazione della colesterina con una modificazione delle condizioni di solubilità del liquido pleurico, in analogia con quanto accade ad es. nella formazione dei calcoli biliari. Questa ipotesi infatti viene ad essere in difetto nei casi in cui è alto il quantitativo di colesterina disciolta nell'essudato.

La patologia umana ci offre altri esempi di processi cronici degenerativi in cui si trovano in seno ai tessuti cristalli di colesterina. Tale è il caso ad es.

dei focolai ateromatosi, di alcuni tumori (dermoidi, colesteatomi), di una rara malattia oculare come la « synchisis scintillans » in cui si trovano nel vitreo rammollito cristalli di colesterina in grande quantità.

Ma il processo morboso che presenta con la pl. col. un'analogia veramente sorprendente, sulla quale ha avuto il merito di richiamare l'attenzione Amico Bignami, è l'idrocele colesterinico. Questo consiste in una vaginalite cronica con essudato ricchissimo di cristalli di colesterina e in cui all'esame istologico Bignami ha trovato, « un forte ispessimento connettivale della vaginale con necrobiosi ialina e focolai di calcificazione. Si tratta quindi di un processo cronico proliferante con necrobiosi ialina del tessuto neoformato ». Un processo simile il Bignami ammette con tutta probabilità che si sia verificato nel suo caso di pl. col. e « la stretta affinità che esiste fra la pleura e la vaginale del testicolo per la struttura e l'origine embrionale, confortano questo modo di vedere ».

Oggi che conosciamo a sufficienza l'anatomia patologica della pl. col. non possiamo non restare colpiti dalla grande precisione con cui Amico Bignami, in base a criteri di semplice analogia, aveva intuito le alterazioni anatomiche della malattia pleurica.

Orbene caratteristica comune a tutti questi processi in cui si rinvengono cristalli di colesterina in seno ai tessuti, si è il notevole rallentamento degli scambi nutritizi col sangue, come è dimostrato dal fatto anatomico costante dell'ispessimento sclerotico della parete e dalla presenza di processi regressivi quali la necrobiosi ialina e i focolai di calcificazione.

Ora c'è da porre la questione se in un tessuto e nel caso particolare in una pleura che mantenga un minimo di scambi col sangue, possa la colesterina passare allo stato cristallino e quindi se nel rallentamento degli scambi e dei normali rapporti col sangue possa eventualmente riconoscersi una delle condizioni necessarie, se pure non sufficienti, al cambiamento dello stato fisico della colesterina.

Questa questione si ricollega strettamente con quella tanto discussa del potere colesterinolitico normale del sangue e della pleura.

Per ciò che riguarda il sangue possiamo dire, senza entrare in dettaglio, che allo stato attuale non si può negare ad esso un'azione litica sulla colesterina cristallizzata. Specialmente dimostrative a questo riguardo sembrano essere le ricerche di Loeper e collaboratori, i quali hanno visto che questo potere litico esiste e che può essere aumentato dall'azione dell'insulina.

Il fatto che la colesterina cristallina, una volta precipitata, si mantenga indefinitamente in seno ai tessuti nei processi morbosi accennati più sopra, non si può addurre come argomento in favore del concetto della inattaccabilità della colesterina cristallizzata da parte dei liquidi organici. Ma se mai proprio il contrario, poichè si tratta appunto in tali casi di tessuti degenerati e in cui gli scambi coll'ambiente organico sono aboliti o quasi ed è pertanto facilmente comprensibile come la colesterina non trovi in essi le condizioni più adatte per essere solubilizzata e riassorbita.

Circa il potere colesterinolitico della pleura il metodo più semplice per lo studio della questione a me sembra possa essere quello di vedere come si comporti la colesterina cristallizzata introdotta artificialmente nel cavo pleurico degli animali. È questo l'oggetto di alcune mie ricerche sperimentali che riporto brevemente.

Ricerche sperimentali. — Ho pensato d'introdurre direttamente nel cavo pleurico di animali (due conigli e due cani), previa costituzione di un piccolo pneumotorace, l'essudato pleurico del malato studiato clinicamente. L'essudato, come si è detto, risultava privo di germi all'esame batteriologico e conteneva cristalli di colesterina in grande abbondanza. L'operazione è stata eseguita, è superfluo dirlo, asetticamente ed è riuscita di esecuzione molto semplice.

Nel cavo pleurico del coniglio N. 1 ho introdotto cc. 0,5 di essudato e 1 cc. in quello del coniglio N. 2. Nei due cani ho invece introdotto 10 cc. di essudato nel primo e 5 cc. nel secondo, di taglia minore del precedente.

Tutti gli animali, meno uno, hanno sopportato perfettamente l'intervento operativo. Solo il coniglio N. 2 è venuto a morte 13 giorni dopo l'operazione. All'autopsia esso presentava: idropneumotorace destro con liquido leggermente emorragico. Assenza di detrito e di cristalli di colesterina all'esame macroscopico. Sulla pleura viscerale lieve essudazione fibrinosa e in un punto una piccola zona di necrosi circondata da un alone emorragico; lesioni da attribuire probabilmente a puntura accidentale del polmone. All'esame microscopico del liquido centrifugato si sono trovati dei globuli rossi e qualche leucocita e solo rari cristalli di colesterina.

A 15 giorni dall'atto operativo è stato sacrificato il cane N. 1. All'autopsia il penumotorace risultava completamente riassorbito. Nessuna traccia di essudato nel cavo pleurico: la pleura di aspetto assolutamente normale come quella dell'altro lato.

A distanza di un mese sono stati sacrificati il coniglio N. 1 e il cane N. 2. All'autopsia di tutte e due gli animali si è trovata la pleura perfettamente liscia, lucente e trasparente come in condizioni normali e nessuna traccia di essudato o di cristalli di colesterina nel cavo pleurico.

Da queste esperienze che, per quanto mi consta, non sono state eseguite da altri, risulta in maniera evidente come la pleura normale, almeno nell'animale, sia dotata di un potere di riassorbimento sulla colesterina cristallizzata veramente notevole. Sul fatto mi pare non si possa ammettere discussione. La questione da porre è tutto al più quella di vedere se tale riassorbimento così rapido e così completo sia da attribuire ad un'azione litica vera e propria della pleura normale sulla colesterina cristallina nel senso di una modificazione dello stato chimico-fisico della sostanza, oppure se si debba considerare come il risultato di una semplice azione meccanica per l'intervento di un'attiva fagocitosi da parte dei leucociti e degli elementi mobili del connettivo, quale si verifica abitualmente nei tessuti viventi di fronte a sostanze estranee, non solubili. La grandezza delle particelle, corrispondente al volume dei cristalli di colesterina, di gran lunga superiore a quella dei leucociti e dei comuni macrofagi, indurrebbe ad escludere questa seconda ipotesi. Però si potrebbe pensare che una volta riassorbito il piccolo pneumotorace, si sia prodotto nel cavo pleurico in rapporto ai movimenti respiratori uno sminuzzamento dei cristalli di colesterina, che sono peraltro molto fragili, e di conseguenza si sia creata la possibilità di un inglobamento dei frammenti da parte dei fagociti. Contrasta tuttavia con questo modo di vedere la rapidità con cui il riassorbimento ha avuto luogo e l'assenza assoluta di ogni fenomeno irritativo a carico della pleura, quale sarebbe logico ammettere nel caso che il riassorbimento fosse stato puramente meccanico.

Per l'una e l'altra ragione si è pertanto autorizzati a credere che la rapida scomparsa della colesterina cristallizzata dal cavo pleurico degli animali sia da attribuire più ad un'azione litica ossia a una modificazione dello stato fisico della sostanza da parte della pleura normale, che non ad un'azione semplicemente meccanica.

*
* *

Ammesso che esista un potere litico della pleura normale sulla colesterina cristallina, resta a vedere se effettivamente esso manchi o sia diminuito nella pleurite colesterinica.

Orbene in base ad alcune ricerche risulterebbe che così sia di fatto. Bevere ad es. saggiando con la tecnica proposta da Loeper, il potere colesterinolitico dell'essudato di una pl. col. in confronto con quello di una comune pleurite essudativa, ha visto che mentre quest'ultimo è capace di sciogliere una certa quantità di colesterina cristallina, il primo invece non solo non ha questa capacità; ma al contrario una parte della colesterina libera contenuta nell'essudato precipita anch'essa dallo stato colloidale allo stato cristallino. E con questo particolare comportamento dell'essudato pleurico contrasta quello del siero di sangue che mantiene pressochè integro il suo normale potere colesterinolitico. Con che si dimostra ancora una volta che si ha a che fare con un'alterazione puramente locale.

In rapporto a queste ricerche appare quindi degna di molta considerazione l'ipotesi patogenetica già affacciata da Izar, di una diminuita attività dell'enzima colesterinolitico nel sangue o nel tessuto pleurico alterato.

E con ogni probabilità il potere colesterinolitico della pleura normale si identifica con quello del sangue. In altri termini esso esiste nella pleura in quanto esiste un minimo di scambi col sangue. Orbene se nella pl. col. detto potere colesterinolitico viene a mancare, viene in definitiva ad essere riaffermato ancora una volta il concetto che nella pl. col. la pleura si deve considerare come un distretto isolato dall'economia generale dell'organismo. Rallentandosi gli scambi fra pleura e sangue al disotto di un certo limite, probabilmente il normale potere colesterinolitico della pleura va in parte o totalmente perduto. Di qui la possibilità che si stabiliscano le due condizioni che portano all'accumulo del lipoide: da una parte la cristallizzazione della colesterina presente, dall'altra il mancato riassorbimento della colesterina precipitata. Con ogni verosimiglianza quindi il concetto della presenza di un fattore che favorisce la cristallizzazione è da identificare con quello della mancanza di un fattore che normalmente si oppone alla cristallizzazione; il che equivale a dire con la mancanza del normale potere colesterinolitico della pleura e del sangue.

Conclusioni.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze dobbiamo intendere la pl. col. non già come una forma particolare di pleurite primitiva bensì, almeno dal punto di vista clinico, come l'esito a lunga scadenza di una comune pleurite essudativa non venuta a guarigione.

Caratteristica anatomica fondamentale di queste pleuriti con essudato contenente cristalli di colesterina è il notevole ispessimento sclerotico della pleura, associato a fenomeni degenerativi e necrobiotici della parete.

Così definita la pleurite colesterinica è perfettamente riavvicinabile dal punto di vista patologico e clinico, ad alcune flogosi croniche con lesioni anatomiche identiche, come l'idrocele colesterinico.

Il problema patogenetico fondamentale di queste lesioni non è tanto quello di stabilire l'origine della colesterina che ha probabilmente una genesi molteplice e variabile a seconda dei casi, quanto quello d'individuare le condizioni che permettono la sua cristallizzazione.

Il tipo stesso delle alterazioni anatomiche e un complesso di fatti d'ordine fisio-patologico e clinico inducono ad ammettere che nella pl. col. gli scambi fra sierosa e sangue siano molto ridotti e che la cavità pleurica sia pertanto come esclusa dall'economia generale dell'organismo.

Ammesso che esista un potere colesterinolitico del sangue normale e dimostrato altresì che, almeno nell'animale, la pleura normale possiede una spiccata capacità di riassorbimento sulla colesterina cristallizzata, capacità basata, con ogni probabilità, su una vera e propria azione litica, si ha ragione di ritenere che nella pl. col., in funzione appunto di detta abolizione degli scambi col sangue, si stabiliscano le condizioni favorevoli alla precipitazione della colesterina allo stato cristallino e, in assenza di ogni riassorbimento, il suo accumulo indefinito nella cavità pleurica alterata.

RIASSUNTO.

Contributo clinico e sperimentale allo studio della pleurite colesterinica con particolare riguardo al problema patogenetico.

BIBLIOGRAFIA.

ANGELINI G. Minerva Medica, n. 17, p. 513, 1925.
ASCOLI V. Riforma Medica, p. 961, 1919.
BARACH. New York Med. Journ., vol. CXII, p. 811, 1920.
BARBIER. Lyon Med., T. CXXXVIII, pag. 157, 1926.
BARBIER J.-TRICAUD G. Gazette des Hôpitaux, T. 100, pag. 1233, 1927; Journ. de Méd. de Lyon, T. VIII, p. 615, 1927.
BEVERE L. Riforma Med., anno XLVII, p. 675, 1931.
BIGNAMI A. Riv. Ospedal., vol. IX, p. 662, 1919.
CASTEX-ROMANO-CALAN e BERETERVIDE. Rev. de la Asoc. Méd. Argentina, T. 238, p. 439, 1924.
CHAUFFARD A. e GIRARD J. Bull. e Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, an. 40, n. 30, p. 1434, 1924.
CHIOVENDA M. Arch. It. Anat. e Istol. patol., n. 6, p. 1040, 1933.
COYON A., FIESSINGER N. et MEIGNANT P. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. de Hôp. de Paris, p. 943, 1924.
DANIEL G., PUDER S. Virchows Arch. Bd. 284, S. 853, 1932.
FAISANS et AUDISTERE. Bull. de la Soc. Méd. de Hôp. de Paris, 1901.
IZAR. Folia Medica, nn. 2-3-4-5, 1920.
KRAFFCZYK. Zeitschrift f. Klin. Med. Bd. 99, S. 391.
LAGOS GARCIA C. La Semana Médica, Buenos Ayres, XXXIII, p. 325, 1926.
LOEPER, LAMAIRE et LESURE. C. R. Soc. Biol., vol. 98, p. 101, 1928.
MAININI. C. La Semana Medica, Buenos Ayres, a. XXXIII, n. 8, p. 386, 1926; Bull. et Mem. Soc. Med. d. Hôp. de Paris, n. 37, p. 1534, 1925.
MAIOLO B. Folia Medica, a. IX, n. 2, p. 47, 1923.
MALAGUTI A. Giornale di Clin. Med., X, 1924; Arch. di Pat. e Clin. Med., vol. 8, p. 465, 1929.
NATALI A. Riv. Ospedal., vol. XII, n. II, p. 333, 1922.

PRIMANGELI. Policl., Sez. Prat., 1934.
ROUILLARD J. et NATIVELLE. Bull. et Mém. Soc. Méd. de Hôp. de Paris, n. 51, p. 1717, 1928.
RUPPERT. Münch. Med. Woch., S. 510, 1908.
SCHULMANN. Journ. of Amer. Med. Assoc., vol. 68, p. 1256, 1917.
SHARPE. Brit. Med. Journ., p. 462, 1919.
SINGER and WHITBY. Brit. Med. Journ., II, p. 646, 1925.
STEIN H. M. Arch. of Intern. Med., n. 49, p. 421, 1932.
STOCKMAN. Thès de Paris, 1924.
TRICAUD. Thès de Lyon, 1927.
VASATURO. Studium, n. 2, 1925.
WEEMS. Th. Amer. Journ. of. Med. Sciences, vol. 156, p. 20, 1918.
ZUNZ E., GOVAERTS P. et PEREMANS M. Travaux de l'Ambul. de l'Océan, Tome II, fasc. I, p. 229, 1918.

III.

ISTITUTO DI IGIENE NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
Direttore: Prof. DONATO OTTOLENGHI.

ISTITUTO C. A. PIZZARDI - Direttore: Prof. VALENTINO FACCHINI.

Sulla presenza del bacillo di Koch nel sangue di malati di tubercolosi polmonare.

Dott. GINO GRAZIOSI, comprimario all'Istituto Pizzardi.

Il problema della bacillemia tubercolare, nel decorso della tubercolosi polmonare, è stato risollevato in questi ultimi anni dai lavori di Loewenstein dando luogo a reperti spesso molto contradditori e ad interpretazioni assai disparate.

È però nozione antica che i bacilli tubercolari possono penetrare nel circolo sanguigno. Invero già nel 1868, quattordici anni prima della scoperta di Roberto Koch, Villemin, basandosi sull'esito di due prove di inoculazione nella cavia del sangue in toto di malati di tubercolosi, affermò che doveva esistere un virus tubercolare in circolo.

Subito dopo la scoperta del bacillo specifico, tenendo presenti le numerose possibilità della sua penetrazione in circolo dai vari focolai ghiandolari e polmonari (Benda), si avvalorò nei ricercatori la convinzione della esistenza dei bacilli tubercolari nel sangue dei malati.

E primo fra tutti, nel 1889, Heller a Friburgo riferì che all'autopsia di una donna morta a termine di gravidanza per tubercolosi delle meningi, aveva potuto constatare che vi era stata una inondazione di bacilli tubercolari, provenienti dall'utero.

Nello stesso anno 1889 il Könning nel suo classico lavoro « Tubercolosi delle ossa » espresse l'idea che ripetutamente doveva avvenire la penetrazione di bacilli tubercolari in circolo senza che necessariamente ne dovesse seguire una tubercolosi miliare.

In seguito molti eminenti scienziati si sono occupati dell'argomento, sembrando loro il problema della bacillemia di grande importanza (Liebermeister, Sudke, Courmont, Arloing, Lesieur, Gary). Ma fino a pochi anni or sono predominò l'opinione, contrariamente al pensiero di Könning, che l'invasione di bacilli tubercolari in circolo dovesse essere legata ad una tubercolosi miliare. Tale opinione era spiegabile per il fatto delle grandi difficoltà di dimostrare la presenza, anche in scarso numero, nel sangue, del bacillo di Koch, mediante l'esame microscopico diretto, principalmente usato a tale scopo.

Fu proprio in quel periodo che Neelsen e Rutimeyer riferirono di aver avuto in proposito numerose prove positive, mentre Mikuliez e Gutner ebbero prove completamente negative. Successivamente altri autori si occuparono dell'argomento: Lubarsch, Rosenberg, Sechmitter, con un loro speciale procedimento di esame del sangue, asserirono di aver trovato con l'indagine diretta microscopica i bacilli tubercolari nel sangue dei tubercolosi nelle proporzioni del 30-45 %; Lippemann, Yessen e Rabinowitsch con ulteriori ricerche convalidarono tali risultati; Strauss e Krause infine poterono trovare nella tubercolosi intestinale la bacillemia nel 75 % dei casi.

Ma proprio in quel periodo avveniva la scoperta di bacilli acido-resistenti tanto simili per l'aspetto microscopico al bacillo tubercolare, nell'erba o nel musco degli Acquari, dovuta a Muller, Weber, Tante, nonchè la dimostrazione pressochè contemporanea fatta da scienziati giapponesi di elementi e di involucri di eritrociti e di leucociti del sangue, ed infine la dimostrazione di altri ricercatori come Baconcister e Rueben, che i bacilli acido-resistenti, ma non tubercolari, si possono trovare in preparati allestiti con acqua di rubinetto di laboratorio, delle prese dirette stradali.

Apparve necessario allora, per ovviare ad errori, di ricorrere alla prova biologica, mezzo più sicuro già preconizzato cinquanta anni prima da Villemin. Con tale procedimento Bergeron riscontrò che in tre casi su 36 di tubercolosi polmonare, il sangue era stato capace di infettare la cavia; Reitter, Sturn, Krauss, Hannover, ottennero risultati positivi nella proporzione del 25 %; Braudes, Man, Mircoli fecero una identica constatazione in casi di tubercolosi chirurgica; e successivamente Distaso e Lydia Rabinowitsch ottennero del pari risultati positivi nella proporzione del 30 %, Koan del 7 %, Rist, Delille e Bruhl del 6 %.

In seguito alcuni ricercatori (Bang e Ritter) unirono la prova biologica all'esame diretto e trovarono con entrambi i metodi concordanza di risultati. Altri Autori peraltro (Querner, Bacmeister) ebbero solo esiti negativi, mentre Herz e Lubarsch ebbero alcuni casi positivi.

Dalla scuola di Lione in seguito (Arloing, Courmont, Gary) uscirono molti e importanti lavori sulla presenza del bacillo di Koch nel sangue dei tubercolosi, e, in base alle ricerche di questi autori, si concluse che i bacilli tubercolari circolano frequentemente nel sangue, che negli organi i bacilli sembrano quasi filtrati e primariamente nel polmone poi nel fegato, e nella milza.

Su tale argomento anche Marmorek, Massol, Breton e specialmente Calmette hanno espresso il loro convincimento, basato su numerose prove tendenti a dimostrare che in ogni infezione tubercolare vi è una batteriemia e che già fin dal settimo giorno della infezione si possono trovare i bacilli nel sangue.

Ishio Haga ha studiato comparativamente, per mezzo dell'esame diretto e della prova biologica, 133 casi di tubercolosi polmonare, in differenti stadi ed ha trovato che nell'uomo aumenta la frequenza dei risultati positivi parallelamente alla gravità del processo.

Debbo per ultimo ricordare che in questa lunghissima serie di indagini la prova è stata ancora diretta al fine di stabilire se eventualmente, per mezzo della tubercolina, possano comparire i bacilli nel sangue, se cioè (per usare l'espressione di Wirchow) essa mobiliti i bacilli tubercolari. Studi autorevoli di Romer, Mayer, Liebermeister hanno escluso che la tubercolina influisca sulla comparsa di bacilli tubercolari in circolo.

Dallo spoglio degli autori citati, da me eseguito (circa 800 casi), risulta pertanto:

1) che con la gravità del processo tubercolare polmonare aumenta la percentuale dei risultati positivi, come risulta dal seguente prospetto riassuntivo:

1° stadio di tubercolosi polmonare 2 % di positivi;
2° stadio di tubercolosi polmonare 10 % di positivi;
3° stadio di tubercolosi polmonare 30 % di positivi;

2) che la ricerca diretta dei bacilli di Koch nel sangue e la prova biologica dànno spesso gli stessi risultati. A questo proposito debbo per altro aggiungere che la prova biologica potrebbe talora dare risultati inferiori al vero, perchè l'esperimento con sangue in toto di tubercolosi può essere fallace, in quanto pare che nel sangue dei tubercolosi esistano sostanze che aumentano la resistenza organica della cavia verso la tubercolosi stessa (Loewenstein, Wau); inoltre perchè l'oservazione delle cavie inoculate deve durare per un tempo assai maggiore (circa un anno) di quello impiegato per il passato (quattro o cinque mesi).

Del resto la supposizione che il virus tubercolare circolasse con una certa frequenza nel sangue è nota sin dal giorno in cui il clinico francese Landouzy, in base ad osservazioni cliniche, descrisse un quadro di malattia che chiamò tifo-bacillosi, in cui non si trovano tubercoli negli organi, ma solo congestione e note degenerative degli organi stessi, tantochè Gougerot, allievo del Landouzy, trovava già la differenza tra tifo-bacillosi e tubercolosi miliare in cui si trovano tubercoli negli organi.

Con la preparazione di terreni di coltura particolarmente adatti per lo sviluppo del bacillo tubercolare, le ricerche di cui mi occupo, hanno avuto nuovo impulso, anche per la celerità con cui possono essere compiute.

In questo campo hanno certo notevole importanza gli studi di Loewenstein. Questi al congresso internazionale di Pediatria tenutosi a Stoccolma nel 1930, riferì di aver ottenuto con un suo metodo speciale ben 54 casi positivi su 140 casi di tubercolosi polmonare, e, in 47 casi di tubercolosi laringea, studiati insieme a Wessely, 26 positivi.

Il metodo proposto da Loewenstein fu esperimentato su larga scala in tutti i paesi, ma finora i risultati sono stati disparatissimi, come appare dalla tabella in cui ho segnato separatamente i risultati completamente negativi (1-20) quelli parzialmente positivi (20-38) e quelli positivi (38-50) (v. tabella pag. 9).

Io stesso, avendo la possibilità di utilizzare un materiale umano vario e completamente studiato, ho creduto quindi opportuno di eseguire su questo

Numero e nome	Età	DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA	Esame mic. espettorato	Stato generale	Febbre	Laringite Enterite	Localizzazioni - Complicazioni - Processi morbosi concomitanti	Data 1ª emocultura	Risultati	Data 2ª emocultura	Risultati	Data 3ª emocultura	Risultati
1. - B. A.	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	—	scadente	38° - 39°	—		14-5-34	—	25-6-34			
2. - P. A.	41	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°3' - 37°5'	—	Reumatismo cronico deformante.	14-5-34	—	11-9-34	+		
3. - C. H.	23	Broncopolm. caseofibroulcerosa destra con adiacente ispessimento pleurico.	+	mediocre	37°3' - 37°4'	—		14-5-34	—				
4. - L. F.	16	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	38° - 39°	laringite enterite		14-5-35	—				
5. - E. O.	19	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	—		15-5-34	—				
6. - T. L.	34	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		15-5-34	—				
7. - F. F.	21	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°5' - 38	laringite		16-5-34	—				
8. - S. I.	27	Broncopol. fibroulcerosa sinistra	—	mediocre	37°5'			16-5-34	—	1-6-34	+		
9. - M. T.	40	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite enterite		16-5-34	+				
10. - S. F.	28	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	mediocre	38° - 38°2	—		17-5-34	—				
11. - M. S.	16	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	mediocre	38° - 38°3	—		17-5-34	—				
12. - R. M.	31	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37°8' - 38°	—		17-5-34	—				
13. - S. T.	24	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	—	mediocre	apirettica	—	Gravidanza 6° mese . .	17-5-34	+	17-9-34	+		
14. - C. M.	41	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra con adiacente ispessimento pleurico.	+	scadente	37°6' - 38	—		18-5-34	—				
15. - C. O.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	buono	apirettica	—		18-5-34	—				
16. - D. T.	24	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° - 37°5'	—	Albuminuria	19-5-34	—				
17. - F. P.	30	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	37° - 37°2'	laringite		19-5-34	—	21-6-34	—		
18. - R. S.	31	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra . . .	+	scadente	37°3' - 37°5'	—		19-5-34	—	19-9-34	+		
19. - D. L.	17	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	scadente	38° - 38°2'	laringite enterite		19-5-34	+	28-5-34	—	1-9-34	+
20. - F. M.	31	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	apirettica			21-5-34	—				
21. - A. L.	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	discreto	apirettica	—	Amiloidosi visceri . . .	21-5-34	—				
22. - B. M.	33	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra . . .	+	buono	apirettica	laringite	Pleurite pneumotoracica.	22-5-34	—	20-6-34	+		
23. - D. L.	26	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	38° - 38°2'	—		22-5-34	—				
24. - M. L.	18	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°8' - 38°	laringite		24-5-34	—	1-6-34	—		
25. - S. V.	58	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	apirettica	laringite		28-5-34	+	7-6-34	—	21-6-34	+
26. - R. O.	48	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	enterite		28-5-34	+				
27. - A. V.	20	Broncopol. fibrosa lobo superiore destro . .	—	buono	37° - 37°2'	—		28-5-35	—				

Numero e nome	Età	DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA	Esame mic. espettorato	Stato generale	Febbre	Laringite Enterite	Localizzazioni - Complicazioni - Processi morbosi concomitanti	Data 1ª emocultura	Risultati	Data 2ª emocultura	Risultati	Data 3ª emocultura	Risultati
28 - B G.	22	Sclerosi ilare bilaterale	—	mediocre	37° - 37°2'	—		28-5-34	—	7-6-34	—		
29. - S G.	40	Broncopol. tubercolare destra	—	mediocre	apirettica			1-6-34	+				
30. - R A.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37°8' - 33°	—		7-6-34	—				
31. - B. S.	24	Sclerosi ilare bilaterale - Pleurite essudativa.	—	mediocre	38° - 38°2'	—		7-6-34	+	14-8-34	+	13-9-34	+
32. - S. A.	26	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	mediocre	37°8 - 38°	—		7-6-34	—				
33. - A. A.	23	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	discreto	37° - 37°2'	—	Pleurite pneumotoracica.	9-6-34	+				
34 - S. M.	30	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	discreto	37° - 37°2'	—		9-6-34	+				
35. - B. M.	52	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	scadente	apirettica	—	Sindrome asmatiforme. .	12-6-34	+				
36. - F. R.	26	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		12-6-34	—	7-9-31	+		
37. - S. M	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°5' - 38°	laringite-enterite		12-6-34	+				
38. - B A.	25	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	mediocre	37°4' - 37°5'	—	Otite cronica purulenta sinistra.	13-6 34	+	17-9-35	—		
39. - G. L.	60	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	discreto	apirettica	—	Lupus eritematoso faccia.	15-6-34	+	17-9-34	+		
40. - B I.	68	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—	Lupus eritematoso faccia.	15-6-34	+				
41. - V. L.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°8' - 38°	—		15-6-34	—	6-9-34	+		
42. - G. A	39	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	apirettica	laringite		15-6-34	—				
43. - B. D.	32	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	—	buono	apirettica		Spondalite dorsale . . .	17-6-34	+				
44. - B. A.	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	39° - 39°2'	laringite-enterite		20-6-34	+				
45. - B. M.	32	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	buono	37° - 37°2'	—		20-6-34	+				
46. - A A.	27	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°8' - 38°	laringite-enterite		20-6-34	+				
47. - P. C.	40	Broncopolmonite fibrosa destra	—	buono	apirettica	—		21-6-34	+				
48. - O. G.	40	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37°8' - 38°	laringite-enterite		21-6-34	+				
49. - G. L.	29	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		21-6-34	+				
50. - A. G.	30	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	37° - 37°2'	—	Fistola paranale	22-6-34	—	10-9-34	—		
51. - N. A.	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	buono	apirettica			22-6-34	+				
52. - N. P.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa sinistra . . .	—	buono	37°8' - 38°		Pneumotorace sinistro . . Pleurite controlaterale .	22-6-34	+				
53. - B. A.	18	Sclerosi ilare bilaterale	—	buono	37°5' -38°			25-6-34	+				
54. - A. E.	33	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	apirettica	—	Pleurite pneumotoracica.	25-6-34	+				

Numero e nome	Età	DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA	Esame mic. espettorato	Stato generale	Febbre	Laringite Enterite	Localizzazioni - Complicazioni - Processi morbosi concomitanti	Data 1ª emocultura	Risultati	Data 2ª emocultura	Risultati	Data 3ª emocultura	Risultati
55. - B. A.	24	Broncopol. nodulare ilare sinistra	—	mediocre	37° - 37° 2′	—		25-6-34	+				
56. - S. B.	26	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° - 37° 4′	laringite-enterite		27-6-34	+				
57. - R. E.	21	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	scadente	apirettica	laringite-enterite		27-6-34	+				
58. - C. A.	21	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	buono	37° - 37° 4′	—		27-6-34	—				
59 - G. L.	27	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 5′ - 38°	—		27-6-34	+				
60. - T. L.	33	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	apiret ica	—		22-6-34	—				
61. - M. L.	19	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	apirettica	—		27-6-34	—				
62. - F. T.	27	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	apirettica	—		27-6-34	+	5-9-34	—		
63. - M. V.	20	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	37° - 37° 2′	—		29-6-34	+				
64. - P. T.	22	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	scadente	36° 8′ - 37° 4′	laringite-enterite		29-6-34	+				
65. - R. I.	19	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	apirettica	—		29-6-34	+				
66. - D. P.	24	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	buono	apirettica	—		29-6-34	—				
67. - M S	20	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	buono	apirettica	—		24-8-34	—				
68. - R. N.	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	—		24-8-34	—				
69. - B. A.	16	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	38° - 37° 3′	—	Pleurite endocardite . .	24-8-34	+				
70 - B. C.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° 9′ - 38°	—		28-8-34	—				
71 - B. C.	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° 2′ - 37° 4′	—		28-8-34	—				
72. - C. M.	14	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39′	—		28-8-34	—				
73. - B. A.	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		28-8-34	+				
74. - G. A.	25	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	apirettica	—	Pleurite pneumotoracica.	1-9-34	+				
75. - P A	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 3′ - 37° 5′	laringite-enterite		1-9-34	—				
76. - L A.	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	—	discreto	apirettica	—		1-9-34	—				
77. - T. C.	32	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	scadente	38° - 38° 3′	—		1-9-34	—				
78 - M T.	27	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		1-9-34	—				
79. - M. C	44	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	mediocre	37° - 37° 5′	—		4-9-34	—				
80. - D. M.	45	Broncopolm caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		4-9-34	+				
81. - B. M.	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 3′ - 38°	laringite		4-9-34	+				

Numero e nome	Età	DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA	Esame mic. espettorato	Stato generale	Febbre	Laringite Enterite	Localizzazioni - Complicazioni - Processi morbosi concomitanti	Data 1ª emocultura	Risultati	Data 2ª emocultura	Risultati	Data 3ª emocultura	Risultati
82. - V G.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 7' - 38°	—		4-9-34	—				
83 - B S.	28	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	scadente	37° 5' - 38°	—		4-9-34	—				
84 - B. C.	30	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	mediocre	apirettica	—	Spondalite dorsale . . .	4-9-34	+				
85 - B. A.	42	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	—	mediocre	37° 6' - 38°	—		4-9-34	—				
86. - F M.	22	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	buono	apirettica	—	Pleurite pneumotoracica.	5-9-34	+				
87. - M. E	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 38° 2'	—		5-8-34	—				
88 - B E.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 5' - 38°	—		5-9-34	—				
89 - B. A.	36	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	—	buono	apirettica	—	Pseudo reumatismo . .	6-9-34	—				
90. - M E.	27	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	mediocre	apirettica	—		6-9-34	—				
91. - S. A	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	38° - 37° 2'	laringite		6-9-34	+				
92 - B S	35	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—	Lupus eritematoso faccia.	6-9-34	+				
93. - V. P.	28	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	+	scadente	38° - 38° 3'	laringite		6-9-34	+				
94. - F. O.	21	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	apirettica	—		6-9-34	—				
95. - C. L.	26	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		6-9-34	—				
96. - F. O.	20	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	buono	apirettica	—		7-9-34	—				
97. - F. L	24	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 8' - 38°	enterite		7-9-34	+				
98 - T Z	70	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	mediocre	apirettica	—		10-9-34	+				
99. - B A	24	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° - 37° 5'	—		10-9-34	—				
100. - C. L	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		10-9-34	—				
101. - M E	33	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		11-9-34	—				
102. - B. M.	34	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	mediocre	37° - 37° 2'	enterite	Pleurite pneumotoracica.	11-9-34	—				
103. - F. A.	23	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	buono	apirettica	—		11-39-4	+				
104. - C. G.	50	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° - 37° 5'	—		11-9-34	+				
105. - F. I.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 5' - 38°	laringite-enterite		11-9-34	—				
106. - F. A.	24	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° - 37° 5'	laringite-enterite		17-9-34	+				
107. - S. G.	28	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	—	scadente	38° - 39$_0$	laringite-enterite		17-9-34	+				
108. - F. C.	30	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		18-9-34	+				

Numero e nome	Età	DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA	Esame mic. espettorato	Stato generale	Febbre	Laringite Enterite	Localizzazioni - Complicazioni - Processi morbosi concomitanti	Data 1ª emocultura	Risultati	Data 2ª emocultura	Risultati	Data 3ª emocultura	Risultati
109. - F. B.	21	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° 5′ - 38°	laringite		18-9-34	+				
110. - G. M.	64	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—		18-9-34	+				
111. - D. M.	37	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	mediocre	37° - 37 °5′	—		18-9-34	—				
112. - P. O.	26	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+—	mediocre	37° - 37° 5′	—	Empiema a destra . .	18-9-34	—				
113. - L. D.	18	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	—	buono	apirettica	—		2-10-34	—				
114. - F. A.	22	Broncoalveolite sclerosante sinistra	—	buono	apirettica	—		2-10-34	+				
115. - C. M.	60	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—		2-10-34	—				
116. - A. E.	30	Broncopolmonite caseofibroulcerosa sinistra . .	—	buono	apirettica	—		3-10-34	—				
117. - C. A.	68	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	mediocre	apirettica	—	Sindrome asmatiforme. .	3-10-34	—				
118. - B. V.	72	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—	Sindrome asmatiforme. .	3-10-34	—				
119. - M. G.	70	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—	Sindrome asmatiforme.	4-10-34	—				
120. - V. E.	70	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	buono	apirettica	—		4-10-34	—				
121. - B. A.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite		5-10-34	—				
122. - N. D.	54	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	scadente	apirettica	—		5-19-31	—				
123. - B. M.	57	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	scadente	apirettica	—		5-10-34	—				
124. - T. E.	27	Broncopolmonite fibrosa bilaterale	—	buono	apirettica	—	Sindrome asmatiforme.	5-10-34	—				
125. - P. B.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 8′ - 38°	laringite		8-10-34	—				
126. - D. P.	22	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	+	buono	37° - 37° 2′	—		8-10-34	—				
127. - C. L.	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		8-10-34	—				
128. - B. E.	20	Broncopol. caseofibroulcerosa destra	—	buono	37° - 37° 2′	—		12-10-34	—				
129. - D. P.	26	Broncopol. caseofibroulcerosa sinistra	—	buono	apirettica	—	Pleurite pneumotoracica.	12-10-34	+				
130. - R. O	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale .	+	buono	apirettica	—		17-10-34	+				
131. - B. B.	25	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° - 37° 2′	—		2-11-34	—				
132. - B. L.	20	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	38° - 39°	laringite-enterite		2-11-34	—				
133. - G. L.	22	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 8′ - 38°	—		2-11-34	—				
134. - Z. D.	24	Sclerosi ilare bilaterale	—	buono	apirettica	—		2-11-34	—				
135. - M. I	17	Broncopolm. caseofibroulcerosa bilaterale . .	+	scadente	37° 5′ - 38°	laringite		11-11-34	+				

RISULTATO: percentuale dei casi positivi 45.9 %.

Tabella

Nome autori	Numero casi	Positivi	Negativi	Percentuale
1. Assen	20	0	20	0
2. Bingold	15	0	15	0
3. Dettling	20	0	20	0
4. Gualdi	10	0	10	0
5. Kallos	37	0	37	0
6. Koch (frau)	25	0	25	0
7. Mantenfel	30	0	30	0
8. Oekonomopoulo Papanikolan	18	0	18	0
9. Opitz	33	0	33	0
10. Verdina	15	0	15	0
11. Lappia	20	0	20	0
12. Hoze	20	0	20	0
13. Trossarelli	28	0	28	0
14. Riccioli	46	0	46	0
15. Rossetti	54	0	54	0
16. Kadisch	110	0	110	0
17. Laymon	140	0	140	0
18. Bonomini e Pietroni	100	0	100	0
19. Corper e Damerow	320	0	320	0
20. Zanelli	240	2	238	0,83
21. Kuster e Obbrik	450	6	444	1,9
22. Tredmann	65	2	63	3,2
23. Costanzi e Rolli	30	1	29	3,3
24. Troissier Kourisky	76	3	73	3,9
25. Bessan	60	2	58	3,3
26. Piascka Zeyland	79	3	76	3,7
27. Troisier e Monaldi	—	—	—	4
28. Saenz	200	8	192	4
29. Lang	—	—	—	4
30. Lydia Radinowitsch	242	10	232	4,1
31. Domingo	215	10	205	4,5
32. Saenz	300	18	282	6
33. Rossetti	53	3	50	5,6
34. Popper	300	20	280	6,6
35. Jotofsohn	50	3	47	6

Nome autori	Numero casi	Positivi	Negativi	Percentuale
36. Armand Delille	15	1	14	6,6
37. Kembes	165	13	152	7,8
38. Abt (Frieda)	24	2	22	8,3
39. Mach	60	6	54	10
40. Hutting	59	7	52	11,8
41. Bensis mantosoy Guttas	27	9	18	33
42 Courmont	151	62	89	41
43. Loewenstein	140	54	76	38,5
44. Fischer	65	26	29	40
45. Russel	17	6	11	35,28
46. Loewenstein (1931)	347	117	230	33,77
47. Kre e Loewenstein	61	41	20	66,12
48. Kourad	52	22	30	42,3
49. Bodart Popper	—	—	—	85
50. Ierusalem e Urgoiti	56	—	—	25

argomento una serie di prove che riporto nelle tabelle (vedi tabelle pagg. 4-5-6-7-8).

Per quanto riguarda la tecnica seguita non mi fermerò a descrivere la tecnica della preparazione dei terreni e il metodo per il trattamento del sangue secondo Loewenstein, metodo che ho potuto apprendere direttamente dallo autore a Vienna, perchè di tutto ciò ho già parlato diffusamente alla Società medica di Bologna, nella seduta del giugno del 1934.

Debbo per altro far risaltare che l'esperienza mi ha dimostrato che l'esito dipende non tanto dal terreno di coltura, quanto dai minuti accorgimenti di tecnica che si devono seguire durante le molteplici e delicate manipolazioni (lavaggi, centrifugazione, ecc.) che deve subire il sangue prima che si giunga alla cultura.

Fra l'altro è indispensabile sorvegliare in modo speciale la centrifuga, evitando la coartazione del materiale per eccessiva velocità e curare che la dismoglobinizzazione avvenga nel modo voluto dall'autore.

La tecnica dice Courmont: « est extrêmement délicate et les résultats constantement négatifs de beaucoup d'auteurs prouvent ces difficultés de la méthode et non pas la fausseté des résultats du batteriologiste viennois.

« En effet beaucoup d'auteurs à résultats négatifs n'ont rien obténu, même avec le sang de cobayes tuberculeux ou avec le sang de cadavre de phtisiques, alors que il est certain que dans ces cas on a beaucoup plus facilement que avec le sang vivant de très belles cultures.

« Il s'agit donc de divergences causées par de défauts de technique ».

Osservo infine che i risultati delle mie esperienze riferiti nelle tabelle, sono desunti dall'esame ordinario delle culture macroscopiche e dal controllo di queste mediante l'innesto nella cavia. Per maggior sicurezza e prundenza

non ho tenuto conto dei reperti -- del resto fallaci — che si possono ottenere con l'esame microscopico di raschiamenti della superficie del substrato di coltura, in cui non apparve alcuna colonia caratteristica.

E venendo ora a parlare della questione della patogenesi e della evoluzione della tubercolosi polmonare dirò senz'altro che i miei risultati, positivi nel 45,9 % sono assai eloquenti e parlano in favore dell'opinione già ammessa del resto da parecchi clinici e patologi, che qualunque sia la sede dei focolai bacillari, i germi passano facilmente e intercorrentemente nel sangue, senza dare inevitabilmente una tubercolosi miliare, e che brevi episodi di bacillemia accompagnerebbero, o precederebbero, generalmente, le fasi di riacutizzazione e gli episodi congestivi ed evolutivi.

Per lungo tempo invero la presenza del bacillo di Koch nel sangue dei tubercolosi era considerata dai più come un'evenienza rara, come un episodio eccezionale in qualche caso di generalizzazione, di granulia, o in qualche forma setticemica senza localizzazione, come nella tifo-bacillosi di Landouzy.

E' solo da qualche anno che, per opera specialmente dei lavori di Loewenstein, il problema della bacillemia viene ad acquistare un'alta importanza dal punto di vista patogenetico, diagnostico e prognostico della tubercolosi.

Vero è che non si può dire che, una volta dimostrata la bacillemia, sia di per sè stesso risolto tutto il problema della tisiogenesi, poichè dobbiamo confessare con lo stesso Loewenstein, che « les divers aspects de la sépticemie dans la tuberculose de l'homme sont encor malconnus ».

Dobbiamo altresì ammettere che ricerche ulteriori, più numerose e meglio ordinate, basate sulla collaborazione della clinica con la batteriologia, potranno essere feconde di nuovi risultati e di più vasti orizzonti .

Io penso con Loewenstein che molto spesso nel corso dell'evoluzione naturale della tubercolosi avvenga una penetrazione di bacilli nel torrente circolatorio, senza che ne segua necessariamente una miliare.

Alcune volte potranno manifestarsi scarsi segni di malattie, non manifestarsi addirittura o svelarsi solo più tardi i segni di una localizzazione negli organi colpiti. Quante volte difatti non occorre al medico di svelare lo stabilirsi di una poussée evolutiva in uno o in entrambi i polmoni da una indagine clinico-radiologica o da un esame fisico fatto casualmente! Non è necessario d'altra parte che durante la bacillemia debba seguire inevitabilmente una localizzazione, quando si pensi che nei tessuti si può trovare il bacillo tubercolare anche se mancano le caratteristiche trasformazioni dei tessuti stessi.

« Ciò che noi chiamiamo » dice Loewenstein « vera struttura tubercolare non è che una fase facoltativa nel ciclo delle trasformazioni dei tessuti stessi, prodotte dal bacillo di Koch ».

Ed un conoscitore così perfetto della tubercolosi quale è Hubschmann è giunto alla medesima conclusione. Anche Aschoff, al congresso di medicina interna (1921) espresse l'opinione che l'infezione tubercolare non solo può portare alla formazione della tubercolosi istologica, tipica, ma anche alle più svariate manifestazioni infiammatorie; e ultimamente Wiesner ha sperimentalmente dimostrato che i bacilli tubercolari possono produrre anche una infiammazione *aspecifica* e possono perfino indovarsi per molto tempo nei tessuti, senza dare reazione alcuna; e Schurmann richiama l'attenzione della possibilità di tale venienza, dando molto propriamente il nome di

« tessuti bacillari » a quei tessuti dove la presenza del bacillo di Koch può non produrre reazione alcuna.

Non desta dunque meraviglia se vi sono dei casi di tubercolosi polmonare in cui, prima ancora di ogni dimostrazione radiologica, è possibile trovare i bacilli di Koch nel sangue.

La bacillemia d'altronde, esiste solo nelle forme attive ed evolutive, mentre non vi è quando il processo tubercolare è spento.

La scuola di Maresch (Popper, Coronini, Bodart, Schimdler e Gerzner) forte di 6000 osservazioni fatte su cadaveri con tubercolosi evolutiva, ha ampiamente ed esaurientemente dimostrato che la bacillemia è presente nei processi tubercolari in evoluzione nel 70 % dei casi, mentre non esiste dove non v'è tubercolosi.

Ricerche fatte senza interruzione per tre anni dalla scuola di Loewenstein hanno ancora una volta confermato che la cultura non è positiva che nei casi in cui la tubercolosi è in evoluzione, e che se noi emettiamo il giudizio diagnostico di tubercolosi polmonare, renale, ossea, ecc. dalla presenza del bacillo di Koch nello sputo, nell'urina, nel pus, ecc. noi dovremo pure dare un sicuro valore diagnostico alla presenza del bacillo di Koch nel sangue.

Numerose ricerche sono state fatte da Courmont per controllare il sangue di soggetti non tubercolosi: il sangue di cavie sane e di soggetti umani sani, messo nelle stesse condizioni, non ha mai dato esito positivo per la ricerca del bacillo di Koch; d'altra parte il sangue di cavie rese tubercolose ha dato culture visibili, anche molto spesso, macroscopicamente.

La bacillemia precede le localizzazioni tubercolari anche se non dà sentore di sè, nè con segni clinici generali, nè con segni di sofferenza degli organi colpiti e qualche volta forse, si esaurisce così spontaneamente, senza potersi localizzare, sia per la scarsa virulenza dei germi, sia per quelle resistenze cellulari individuali che sempre dobbiamo tenere in considerazione, secondo gli antichi concetti di Virchow, che hanno una rispondenza nelle moderne vedute costituzionalistiche nei riguardi delle infezioni in genere e della tubercolosi in ispecie (Viola).

Poichè noi sappiamo che la struttura tubercolare dei tessuti è solo una fase facoltativa nel ciclo di trasformazione dei tessuti stessi, in seguito allo stimolo dei bacilli tubercolari, e la reazione dei tessuti dipende da diversi fattori:

1. dalla virulenza dei bacilli;
2. dalla quantità dei bacilli;
3. dalla resistenza dell'organo colpito (polmone, rene, ghiandola, tiroide, muscoli striati);
4. dallo stato immunitario;
5. dall'epoca in cui viene riconosciuta la malattia;
6. dalla porta di entrata.

Circa poi la modalità con cui avvengono le nuove localizzazioni delle poussées bacillemiche che di solito prediligono l'organo già colpito, noi siamo ancora all'oscuro e tale argomento rappresenta veramente il *nuovo problema della patologia tubercolare* per il quale già notevoli contributi ha portato Loewenstein con la sua legge dell'infiammazione simpatica.

La percentuale dei miei risultati con i terreni e con metodo Loewenstein su 135 casi è stata positiva, come dianzi ho detto nel 45,9 % ed aggiungerò

che, nei miei casi, la forma polmonare aveva spesso un andamento evolutivo e sempre esistevano segni più o meno palesi di attività processuale.

Pertanto io considero la bacillemia, non come un epifenomeno che si riscontra nella tubercolosi cronica, ma come una via (senza negare altre vie di diffusione) che determina la diffusione e l'evoluzione della tubercolosi polmonare, anche se in questa non sempre si riscontrino i segni di una miliare o di una tifo-bacillosi o i segni chiari e palesi di una bacillemia tubercolare.

Conclusioni.

Da quanto ho espresso parmi che si possa giungere alle seguenti conclusioni: le profonde divergenze che si rilevano nei risultati ai quali sono giunti gli studiosi della bacillemia tubercolare sono verosimilmente dovuti alle condizioni diverse in cui sono stati posti gli sperimentatori stessi e cioè: alla scelta dei malati in fasi diverse di gravità della malattia; alla presa di sangue in momenti probabilmente non favorevoli; a esperimenti talvolta compiuti su una serie troppo esigua di casi; al procedimento tecnico e culturale non rigorosamente conforme a quello indicato da Loewenstein.

I risultati delle mie ricerche condotte col metodo di Loewenstein dimostrano che la bacillemia tubercolare si riscontra più agevolmente nelle forme polmonari con lesioni maggiormente estese, ad andamento evolutivo, con alte temperature e manifestazioni diffuse ad altri organi (laringite, enterite, ecc.).

RIASSUNTO.

L'A. ha ricercato il bacillo di Koch nel sangue in 145 casi di tbc. polmonare adoperando i terreni Loewenstein, e attenendosi rigorosamente alla tecnica voluta dal batteriologo viennese. Egli ha ottenuto culture positive macroscopicamente e virulente per la cavia, nel 45,9 %. Conclude quindi che la bacillemia tubercolare è frequente nell'evoluzione naturale della tbc. e che più facilmente si riscontra nelle forme polmonari con lesioni maggiormente estese, ad andamento evolutivo, con alte temperature e manifestazioni diffuse ad altri organi: laringite, enterite ecc.

BIBLIOGRAFIA.

1. Loewenstein E. *Sur la septicémie dans la tuberculose.* Zeits. f. Tuberk. u. Heilst., B. VII, H. 6, 1905.
2. Courmont P. *Septicémie tuberculeuse.* Nouveau Traité de Médecine, fascicule IV, pag. 251, Roger, Widal et P. J. Teissier, Paris, Masson, 1922.
3. Boquet A., Valtis J. et Saenz A. *Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (premier mémoire).* Ann. de l'Ist. Pasteur, t. XLVI, 1931, p. 373.
4. Loewenstein E. *Die klinische Bedeutung der Tuberkelbazillämie.* Münch. Med. Woch., 1930, n. 39, S. 1662.
5. Id. *Die Zuchtung der Tuberkelbazillen aus dem stromenden Blute.* Zentralblatt f. Bak., Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, 1931, B. 120.
6. Id. *Nouveaux résultats dans les recherches sur la tuberculose.* Wiener Med. Wochen., 21 sept. 1932.
7. Wesselyee ed Loewenstein E *Ueber Tuberkelbacillämie bei Larynxtuberkulose.* Beitrage z. Klinik der Tuberkulose u. Spezifischen Tuberkulose-Forschung, 1931, B. 76, H. 6.

8. RUSSEW E. *De la septicémie dans la tuberculose et considérations sur la culture des bacilles du sang.* Wiener Arch. f. inn. Med., B. 20, H. 2, 1930.
9. FISCHER A. et URGOITI A. *Die klinische Bedeutung der Tuberkelbazillen. Reinkultur nach Loewenstein.* Beiträge z. Klinik der Tuberk. u. Spe. Tuberk. For., 1931, B. 76, M. 4 et 5.
10. POPPER H., BODART F. et SCHINDLER W. *La culture du Bacille de la tuberculose du sang d'après Loewenstein.* Wiener klin. Wochen., t. XLIV, n. 48, 27 nov. 1931.
11. ID. ID. ID. *Zur Tuberkelzazillen Zuchtung aus dem Leichenblut.* Wirchow'e Arch. f. Path. Anat. u. Phy., 1932, B. 285, S. H. 3.
12. REITTER C. et LOEWENSTEIN E. *Akuter Gelensksrheumatismus und Tuberkelbazillämie.* Wiener Klin., Wochen., 1931, n. 3.
13 LOEWENSTEIN E. *La bacillémie tuberculeuse dans les affections du systeme nerveux central.* Münch. med. Wochen., 1931, n. 26, p. 1080.
14 ID. *Vergleicg der Leistungsfàhigkeit von Tierversuch und kulturverfahren.* Zentralbl. f. Bak. Par. u. Infektion, 1932, B. 123.
15. KOCHI F. *Bacillemie tuberculeuse dans la tuberculeuse cutanée* Deutsche med. Woch., t. LXXVIII, n. 3, 15 janv. 1932.
16. UNVERRICHT et BOSQUET S. *Culture directe du bacille de la tuberculose à partir du sang d'après la méthode de Loewenstein.* Zeits. f. Tuberk., t. LXIII, n. 5, fèv. 1932.
17. SAENZ A. *Valeur diagnostique de l'hémoculture chez les tuberculeux.* Soc. de Biol., 16 juill. 1931.
18. ID. *Recherches sur la bacillémie tuberculeuse per la méthode de Loewenstein.* Presse Médicale, 23 juill. 1932; *L'hémoculture du bacille de Koch par la méthode de Loewenstein.* La Médicine, n. 7, 1932.
19 SERGENT E. *Réactivation des foyers tuberculeux latents et bacilles de Koch de « sortie ».* Bull. Acad. de Méd., 1932, n. 21.
20. SERGENT, E., DURAND H., GASPARD I. et MARCOUX H. *La bacillémie tuberculeuse étudiée par l'hémoculture suivant la méthode de Loewenstein.* C. R. Soc. de Biol., 17 déc. 1932.
21. ZANELLI C. *Bacillémie Tuberculeuse.* Lotta contro la tubercolosi, anno III, n. 4, aprile 1932.
22. AXEN A. *La question des bacilles de la tuberculose dans le sang circulant.* Klinische Woch., t. XI, n. 47, 19 nov. 1932.
23. SCHOLTZ H. *Sur la recherche des bacilles tuberculeux.* Verein f. Wiss. Heilkunde Königsberg, 26 nov. 1932
24. GUALDI A. *Contribution à l'étude de la bacillèmie tuberculeuse dans les maladies anergisantes de l'enfance.* Soc de Biol., 11 mars 1923.
25. SELTER et FELZER R. T. *Découverte de bacilles tuberculeux dans le sang circulant et dans les organes, par la méthode de Loewenstein.* Biederrheinische Gesellscb. f. Natur. u. Heilkunde, Bonn, séance du 16 janv. 1933.
26. TROISIER JEAN et DE SANCTIS MONALDI. *Bacillémies tuberculeuses au cours d'affections aiguës non tuberculeuses.* Ann. Inst Pasteur, nov. 1932, n. 5, p. 614.
27. TROISIER J., SANCTIS MONALDI T. de, CATTAN R. et M.me KOURISLKI. *Bacillémie tuberculeuse au cours d'infections aiguës non tuberculeuses. Le bacille de Koch virus de sortie.* Presse Médicale, n. 96, 30 nov. 1932.
28. MARCH R. et M.me MACH E. *Bacillémies tuberculeuses au cours d'infections aiguës nontuberculeuses.* Soc. Méd. Hôp., Paris, 25 nov. 1932, p. 1499.
29. OPITZ H. *La démonstraction des bacilles tuberculeux par les cultures dans le sang circulant.* Deutsche Med. Woch., t. LVIII, n. 11, marzo 1932.
30. DOMINGO P. *Sur la méthode de Loevenstein dans la bacillémie tuberculeuse.* Soc. de Bil., **7 nov. 1931.**
31. HUTTIG M. *La recherche des bacilles de la tuberculose dans le sang de tuberculeux.* Zeit. f. Tuberk., t. LXII, n. 1, sept., 1931.
32. ABT FRIEDA. *La recherche par la culture des bacilles de la tuberculose dans le sang. Recherches sur le cobaye et sur l'homme.* Schweizerische med. Woch., t. LVI, n. 45, 7 nov. 1931.
33. NANU L., JONNESCO D. et STEFANESCO C. *Contribution au diagnostique de la bacillémie tuberculeuse par l'hémoculture selon la méthode de Loevenstein.* Presse Médicale, 9 déc. 1931.
34 POPPER LUDWIG. *La signification clinique de la constatation de bacilles de la tuberculose dans le sang.* Deutsche med Woch., t. LVIII, n. 3, 15 janv. 1932.

35. Valtis J., Paisseau G. et Van Deinse F. *Présence du virus tuberculeux dans le sang circulant d'un enfant atteint d'endocardite rhumatismale.* Soc. de Biol., 25 fév. 1933.
36. Ananiades B. et Papanargyrou N. *Rhumatisme articulaire aigu et bacillémie tuberculeuse.* Soc. de Biol., 11 mars 1933.
37. Lumaret R. *Contribution à l'étude du problème étiologique de la maladie de Bouillaud.* Thèse de Lyon, 1933.
38. P. Nobécourt. *La maladie de Bouillaud n'est pas un rhumatisme tubercoleux aigu.*
39. Henri Jouy. *La culture du bacille de Koch sur les milieux à l'oeuf.*
40. Petragnani e Barsini. *La bacillemia tubercolare ricercata col metodo Petragnani.*
41. Petragnani. *La ricerca del così detto « ultra virus T.b.c. » con l'arricchimento dei filtrati nel sangue defibrinato.*
43. Gino Graziosi. *Sulla frequenza della bacillemia tubercolare nel decorso della tubercolosi polmonare (metodo Loewenstein).* Croce Rossa, maggio 1934.
44. Id. *Il metodo di Loevenstein per la ricerca diretta e culturale del bacillo di Koch nel sangue e nei tessuti.* Bollettino delle Scienze Mediche, Bologna.
45. Id. *La ricerca del bacillo di Koch nel coagulo sanguigno col metodo di Loevenstein.* Rivista di Patologia dell'apparato respiratorio, luglio 1934.
46. Id. *Nuovi risultati di ricerche sulla tubercolosi.* Croce Rossa, agosto 1934.
47. Id. *Il problema della bacillemia tubercolare.* Croce Rossa, novembre 1934.

IV.

Regia Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Roma
diretta dal prof. P. L. Bosellini.

Dell'Interferometria di Hirsch e della curva interferometrica normale

per il prof. M. Monacelli
Direttore della R. Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Messina

e per il dott. B. Riccioni
Incaricato di Fisiologia dell'esercizio fisico
nella R. Accademia Fascista di Educazione fisica.

Per la comprensione del metodo interferometrico di Hirsch è necessario riportarsi alla teoria di Abderhalden sui fermenti di difesa. Secondo Abderhalden ogni sostanza estranea introdotta nell'organismo provoca nell'organismo stesso la formazione di fermenti capaci di attaccare la sostanza introdotta. Se la sostanza viene introdotta per il tubo digerente sono le cellule e le glandole di questo che forniscono i fermenti necessari alla disintegrazione; se l'introduzione ha luogo per via parenterale questa funzione è devoluta ad altri organi e l'esistenza dei fermenti di difesa può essere messa in evidenza nel siero di sangue. Per estensione Abderhalden fu indotto a pensare che questi fermenti potessero originarsi non soltanto contro delle sostanze estranee vere e proprie, ma anche contro sostanze le quali non facendo parte dell'organismo sano possono in determinate circostanze essere presenti nell'organismo stesso. Così ad esempio le albumine placentari nelle donne incinte. La dimostrazione in queste dei fermenti antiplacentari fatta da Abderhalden, confermando la teoria dei fermenti di difesa, rese possibile la diagnosi biologica della gravidanza. Più tardi si vide che anche le neoplasie mettendo in circolo delle albumine che non sono di norma presenti nell'organismo provo-

cano in questo la formazione di fermenti di difesa la cui ricerca e dimostrazione permettono la diagnosi biologica di tumori benigni o maligni.

Il metodo seguito da Abderhalden nelle sue ricerche fu quello della dialisi. Il substrato placentare veniva messo a contatto col siero in esame in un apparecchio a dialisi; dopo qualche ora di permanenza in termostato si ricercava nel dializzato la presenza di prodotti di decomposizione delle albumine per mezzo della reazione alla ninidrina o di reazioni analoghe; la positività di queste stava a significare la presenza nel siero del fermento proteolitico ricercato, ed orientato in maniera specifica alla disintegrazione delle albumine placentari. Tecnica analoga veniva usata per la diagnosi dei tumori usando come reattivi da mettere in contatto col siero in esame diversi substrati costituiti dai diversi tipi di tumore la cui esistenza poteva essere messa in discussione diagnostica. La reazione di Abderhalden, così concepita ed eseguita, ebbe un periodo di fortuna e si tentò di aumentarne la sensibilità con modificazioni di tecnica. La dimostrazione dell'attività fermentativa del siero sul substrato organico venne ricercata con determinazioni refrattometriche, con ricerche su la conduttività elettrica o su la viscosità del siero prima e dopo l'aggiunta dei substrati organici; fu così possibile rendere anche quantitativo l'apprezzamento della reazione. Risultati più aleatori doveva logicamente dare la tentata dimostrazione istologica, nel substrato organico usato per la reazione, dell'attività disintegratrice del siero in esame.

Una tecnica che si presentò invece ricca di possibilità e che, aumentando la sensibilità della reazione di Abderhalden e rendendola squisitamente quantitativa ne allargò i confini aumentandone le applicazioni pratiche, fu la tecnica interferometrica di Hirsch. Basandosi sulla teoria dei fermenti di difesa di Abderhalden, Hirsch pensò di servirsi dell'interferometro, per lo apprezzamento delle modificazioni indotte in un determinato substrato organico dalla messa in contatto col siero in cui si suppone l'esistenza dei fermenti di difesa verso il substrato in questione.

Si tratta di un apparecchio di estrema precisione basato schematicamente su questo principio: i raggi prodotti da una sorgente luminosa sono diretti su di uno schermo presentante due fessure parallele verticali. I raggi che hanno passato lo schermo raggiungono l'oculare dell'apparecchio attraverso un bagno-maria ad acqua; la metà inferiore di questi raggi dà nell'oculare uno spettro interferometrico campione invariabile poichè i raggi stessi non attraversano che mezzi omogenei. Questo spettro è rappresentato da una zona luminosa centrale, bordata da due strie oscure; allontanandosi dal centro, sia a destra che a sinistra, si succedono altre strie sempre più policrome ma sempre meno intensamente luminose. Come si è detto, questo spettro campione, che occupa la metà inferiore del campo visivo nell'oculare è costante ed immobile tosto che si sia raggiunto l'equilibrio nella temperatura dell'acqua contenuta nel bagno-maria. La metà superiore dei raggi attraversa una camera in cristallo che pesca nel bagnomaria e che contiene nelle sue due partizioni da un lato un mezzo campione, dall'altro la soluzione da esaminare. La differenza di concentrazione dei due mezzi provoca una differenza di rifrazione per cui si ha una deviazione dell'immagine interferenziale che occupa la metà superiore del campo visivo dell'oculare. Bisogna ricondurre questa immagine a coincidere con l'immagine campione inferiore, il che si ottiene a mezzo di una lamina di vetro correttrice, l'inclinazione della quale viene fatta variare a mezzo di un tamburo graduato. Il numero

delle divisioni del tamburo, necessarie per portare alla corrispondenza esatta delle due immagini interferenziali (per ottenere la quale ottimo punto di repere sono le due strie oscure di cui si è detto) costituisce una cifra che è in rapporto con la concentrazione della soluzione in esame.

L'apparecchio utilizzato da Hirsch per le sue ricerche corrisponde a questi principi fondamentali; è però leggermente modificato in confronto degli interferometri già in uso precedentemente per analisi di gas e di liquidi.

Una modificazione più apparente che sostanziale è rappresentata dal fatto che la sorgente luminosa, invece di trovarsi all'estremità dell'apparecchio opposta all'oculare, si trova a lato dell'oculare stesso. Questa disposizione è soltanto destinata a permettere una riduzione della lunghezza dell'apparecchio; i raggi luminosi percorrono due volte l'apparecchio stesso e non arrivano all'occhio dell'osservatore che dopo aver subìto una riflessione su di uno specchio piano situato nell'estremità dell'apparecchio opposta all'oculare. Modificazioni si sono dovute apportare anche alla camera di cristallo in cui vengono messi il liquido da esaminare e il liquido campione; le camere in uso che servivano per il dosaggio di albumine o di soluzioni saline avevano dimensioni varie; le più piccole avevano ancora uno spessore interno, misurato tra le due pareti verticali anteriore e posteriore di 5 mm. Dimensioni ridotte, ma ancora eccessive per permettere col siero dello stesso paziente numerosi esami successivi. Camere di dimensioni più ridotte sarebbero state di difficile costruzione; difficoltà non indifferente avrebbe presentato anche l'esatta pulizia dell'interno della camera dopo ogni lettura, condizione questa indispensabile per la precisione dei risultati. Si è superata la difficoltà utilizzando la camera di 5 mm., in cui viene introdotta al momento della lettura una lamina di vetro dello spessore di 4 mm. Il lume antero-posteriore della camera viene così ridotto ad 1 mm.

Servendosi di questo apparecchio e con la tecnica che più oltre brevemente riassumeremo Hirsch pensò di estendere la ricerca dei fermenti di difesa anche nei confronti delle glandole endocrine, partendo dalla concezione che i prodotti di secrezione di queste ultime, versandosi nel mezzo organico, vi agissero a guisa di albumine estranee, provocando così la formazione di fermenti di difesa a funzione specificamente orientata verso i diversi increti. Ipotesi, come si vede, quanto mai suggestiva e secondo la quale dovrebbe essere possibile una valutazione squisitamente quantitativa della funzione delle diverse glandole a secrezione interna.

Il metodo di Hirsch ha avuto varia fortuna ed ha trovato nei diversi paesi sostenitori ferventi e oppositori irriducibili; tra le critiche che sono state mosse al metodo ve ne sono alcune indubbiamente da prendere in seria considerazione.

Innanzi tutto il così detto « opzim » (1) o polvere reattiva, usata per la diagnostica interferometrica, e che rappresenta un estratto dei diversi organi glandolari, sul funzionamento dei quali si vuol portare l'esame, non

(1) L'opzim (Organ Pulver zur interferometrischen Methode) viene preparato da Hirsch con una tecnica analoga a quella usata da Abderhalden nella preparazione dei reattivi per la sua reazione. Gli organi normali o patologici prelevati dal cadavere, possibilmente 6 od 8 ore dopo la morte, mai oltre le 24 ore, vengono, con procedimenti adeguati, liberati dal sangue, da ogni prodotto solubile, dalla maggior parte possibile dei tessuti non specifili (connettivo, grossi vasi, ecc.) e dei lipoidi. Le albumine vengono poi coagulate con l'ebollizione, il tessuto seccato nel vuoto e ridotto in polvere omogenea.

va identificato con l'ormone relativo, molto probabilmente anzi dell'ormone stesso non contiene alcuna traccia; l'opzim consta delle albumine glandolari ed è contro queste albumine che sono diretti i fermenti di difesa messi in evidenza con la ricerca interferometrica. Bisogna allora ammettere che questi fermenti siano provocati dalla normale distruzione delle cellule glandolari ed agiscano su la citolisi in sito delle cellule stesse. Presenza e variazioni dei fermenti starebero perciò in rapporto più con dei fatti anatomici a carico delle diverse glandole che non con la funzionalità, normale o alterata, della glandola stessa.

In questi ultimi tempi, che hanno segnato una ripresa di interessamento al metodo interferometrico anche da parte di ricercatori non tedeschi, al metodo stesso sono stati fatti degli appunti anche per quanto riguarda la tecnica seguita da Hirsch.

Tra l'altro, alcuni sperimentatori si sono domandati se, seguendo la tecnica originale, le modificazioni interferometriche osservate siano interamente da attribuire ad un'origine fermentativa. Taluni, seguendo specialmente Durupt, hanno obiettato che nel fenomeno di concentrazione del siero osservato globalmente all'interferometro, una parte di questa concentrazione andava attribuita non all'apporto di sostanze albuminoidi solubilizzate, ottenute per frammentazione molecolare dalle albumine tissulari insolubili per opera dei fermenti di difesa contenuti nel siero, ma ad un fenomeno puramente fisico, consistente in una sottrazione d'acqua a spese del siero, ad opera dell'opzim o substrato glandolare, che si idrata. Questa parte fisica, aspecifica, della reazione potrebbe essere misurata eseguendo delle reazioni supplementari in ghiacciaia, e ottenendo dei risultati aspecifici o valori « ghiacciaia » che andrebbero sottratti al valore interferometrico totale per avere così la misura della vera attività fermentativa del siero in esame.

Si sono così venute fissando delle tecniche modificate tra cui citerò quella di Durupt basata, appunto, tra l'altro, su la valutazione dei valori aspecifici dati dall'idratazione dell'opzim e susseguente contrazione del siero, quella di Wadel, ecc.

Le discussioni su le basi teoriche, su la tecnica, su le interpretazioni del metodo interferometrico di Hirsch nei riguardi della Clinica, se stanno a provare che si è ben lontani da un accordo sul valore da concedere al metodo stesso, confermano d'altra parte l'interesse tuttora vivo per un campo di ricerche che potrebbero avere in endocrinologia un'importanza che a nessuno può sfuggire.

A chi si voglia occupare di interferometria, nella sua applicazione endocrinologica, il primo problema che si presenta è quello della cosidetta curva interferometrica normale, cioè l'insieme dei valori di disintegrazione che si hanno ponendo a contatto un siero di individuo clinicamente sano con diversi opzimi, cioè con gli estratti delle diverse glandole endocrine.

Innanzi tutto, considerato il caso di un soggetto perfettamente sano, è da attendersi, nel siero di questo soggetto, la possibilità della dimostrazione di una attività fermentativa specifica normale nei riguardi delle diverse glandole, misurabile con l'esame interferometrico di Hirsch? Abbiamo visto come col metodo di Abderhalden, basato su la dialisi, la dimostrazione dei fermenti di difesa si avesse soltanto in casi patologici; servendoci dell'interferometria è possibile invece dimostrare in qualunque soggetto un certo grado di attività fermentativa nei riguardi di tutti gli opzimi glandolari. Ciò co-

stituisce per i sostenitori dell'obiezione di cui più sopra si è detto una riprova dell'esistenza di un quoziente di aspecificità nel metodo, quoziente dato dall'idratazione del reattivo, quoziente al quale dovrebbe attribuirsi l'intero valore interferometrico in caso di soggetti normali. A questo verrebbe ad aggiungersi la vera parte specifica della reazione quando si entri nel dominio del patologico.

Per altri, invece, il fatto che il procedimento basato su la dialisi e su la successiva reazione alla ninidrina non mette in evidenza fermenti normali glandolari e tissulari sarebbe dovuto soltanto alla minore sensibilità di questo metodo in rapporto all'interferometria; i valori perciò ottenuti col metodo interferometrico in soggetti normali rappresenterebbero veramente una attività fermentativa del siero nei riguardi dei diversi substrati esaminati.

Che sia veramente così sembra anche provato da diverse ricerche sperimentali, tra cui citerò quelle eseguite in serie in donne sane nelle quali si sono potute dimostrare variazioni costanti periodiche dei valori interferometrici nei riguardi delle glandole sessuali e di altre glandole endocrine in rapporto coi diversi periodi del ciclo mestruale.

Comunque, sia che i valori forniti dai soggetti sani si vogliano considerare come rappresentanti la sola attività fermentativa del siero su l'opzim, sia che vi si voglia vedere anche, o secondo alcuni soltanto, l'azione non specifica dei substrati sul siero, i valori stessi vanno per quanto è possibile fissati, per poter avere un dato di confronto nei riguardi dei valori forniti da soggetti presumibilmente patologici.

Di ciò si occuparono sin dal 1927 Zimmer, Lendel e Fehlow (*Münch. Med. Wschr.*, 1927, 57) che, esaminando interferometricamente 125 soggetti sani, poterono stabilire una media di valori di disintegrazione per le più importanti glandole endocrine, fissando anche, con la rappresentazione grafica dei valori stessi, una curva normale con rapporti ben definiti tra le diverse glandole. Questi rapporti erano i seguenti: valori uguali per la tiroide e la glandola genitale, valori pure uguali tra loro, ma doppi dei valori precedenti, per l'ipofisi e il surrene, valore intermedio tra questi due gruppi per il timo.

Più precisamente le cifre di media fornite dagli AA. tedeschi erano le seguenti, espresse in divisioni del tamburo dell'interferometro:

Ipofisi	9.72
Tiroide . . .	19
Timo	12
Glandola genitale .	18.2
Surrene . . .	8.8

Zimmer, Lendel e Fehlow e, in seguito costantemente Hirsch in tutte le sue pubblicazioni, hanno insistito su queste cifre, più che sotto l'aspetto dei singoli valori normali, dal punto di vista della proporzione esistente nello schema tra i valori relativi alle diverse glandole. Se l'equilibrio normale del sistema era rotto per una o più glandole, si doveva concludere che la glandola o le glandole che avevano fornito dei valori anormali si trovavano in stato di disfunzione. In altre parole, se ad esempio si ottengono per tutte le glandole dei valori fermentativi più alti che di norma, ma che riportati graficamente in una tabella riproducono i rapporti esistenti nella curva normale tra una glandola e l'altra, il reperto è da considerare come non pato-

logico. Ne consegue che per poter attribuire un significato al metodo interferometrico non bisognerà mai limitarsi all'esame di una sola glandola, ma estendere la ricerca a un complesso di glandole endocrine.

Qualche ricercatore, in Francia specialmente il Guillaumin, è andato oltre le premesse di Hirsch ammettendo che esista un rapporto quantitativo tra i valori fermentativi e il funzionamento glandolare in eccesso o in difetto. Così, mentre Hirsch parlava soltanto di disfunzioni diagnosticabili col suo metodo, Guillaumin opina che la formazione del fermento di difesa specifico varii in ragione inversa della vitalità della glandola in esame e ciò perchè la formazione del fermento stesso non è legata alla produzione dell'ormone ma al grado maggiore o minore di perfezione dei prodotti che, frutto del metabolismo particolare di ogni glandola, vengono da questa elaborati e versati nella circolazione generale. Partendo da questo presupposto Guillaumin ammette che l'attività fermentativa esagerata nei riguardi di una o più glandole corrisponda ad una diminuzione della secrezione ormonica di questa o di queste glandole; più delicata sarebbe l'interpretazione di un'attività fermentativa diminuita, per lo più però si sarebbe, analogamente a quanto si è detto per i valori fermentativi elevati, autorizzati ad ammettere una relazione tra i valori fermentativi bassi e gli stati di iperfunzione glandolare.

Ci riserviamo di ritornare in altra sede più ampiamente sul metodo interferometrico di Hirsch, su la tecnica originale e su le modificazioni più di recente sperimentate, su l'interpretazione dei risultati. Qui vogliamo soltanto esporre le nostre ricerche preliminari volte al controllo della così detta curva interferometrica normale. Si è già detto delle ricerche in questo senso di Zimmer, Lendel e Fehlow. Basandosi su queste Hirsch ha disegnato una grafica che viene da lui usata per il controllo dei risultati ottenuti e per la valutazione degli eventuali reperti patologici. Volendo applicare su larga scala il metodo interferometrico noi ci siamo in un primo tempo posti il problema se e in quanto lo schema di Hirsch fosse da conservare anche nei riguardi dei pazienti che noi avremmo esaminato. C'era infatti da pensare che fattori costituzionali potessero intervenire nel variare questa curva tipo determinando un andamento dello schema interferometrico diverso nei soggetti del nostro paese in confronto dei soggetti sui quali avevano sperimentato Zimmer, Lendel e Fehlow.

Perciò, lasciando per il momento impregiudicata la questione se la curva interferometrica normale debba essere veramente interpretata come l'espressione di un normale funzionamento delle diverse glandole o non piuttosto le sia da attribuire il significato di una semplice modificazione fisica del siero messo in contatto con l'opzim, un controllo in questo senso era necessario prima di qualunque altra ricerca in questo campo. Abbiamo perciò ricercato in un certo numero di soggetti clinicamente sani i valori interferometrici nei confronti di alcune glandole endocrine.

Ci siamo serviti della tecnica originale di Hirsch. Si è detto come alcune delle modifiche più recentemente proposte da Autori tedeschi e francesi siano da prendere in seria considerazione; anche su questo torneremo più ampiamente in altra occasione; per delle ricerche da mettere a confronto coi dati forniti da Hirsch era però indispensabile servirsi del suo stesso metodo. La tecnica da noi seguita era perciò per sommi capi la seguente:

Il prelevamento del sangue veniva fatto al mattino in soggetti tenuti assolutamente a digiuno e a riposo da almeno dodici ore. Si usava per il prelevamento una venula Behring da 15 cc. che veniva riempita per intero. Dopo

24 ore si prelevava dalla venula sterilmente il siero e lo si poneva in un cilindro da 10 cc. graduato e sterilizzato. Per evitare contaminazioni batteriche nel corso delle manipolazioni successive, al siero veniva aggiunto, in proporzione del 5 % del suo volume, soluzione di vuzina all'1:500. In speciali provette da centrifuga di vetro assolutamente neutro si mettono, per ciascuna, 5 mg. dei diversi opzim che vogliano usarsi per la ricerca. Nel nostro caso venivano usate cinque provette, rispettivamente per l'opzim di ipofisi, tiroide, timo, glandola genitale e surrene. Successivamente in ciascuna provetta veniva aggiunto mezzo cc. di siero preparato come si è detto; la stessa quantità di siero veniva messa in due provette dello stesso tipo ma senza opzim per i necessari controlli. Chiuse con tappi di gomma opportunamente sterilizzati, le provette, dopo essere state convenientemente agitate per ottenere una perfetta mescolanza del siero con la polvere reattiva, venivano messe in termostato a 37° e ivi tenute per 24 ore. Si procede poi alla lettura; le due vaschette della microcamera vengono riempite una con acqua distillata (1), l'altra col siero in esame prelevato da uno dei tubi di controllo nel quale non era stato aggiunto l'opzim. Raggiunta, con opportuni spostamenti del tamburo la giustapposizione dei due spettri interferometrici, si legge la cifra segnata sul tamburo stesso. Questa rappresenta lo zero per l'esperienza in corso. Si sostituisce allora al siero controllo, lo stesso siero però stato a contatto dell'opzim e si ripete la lettura. La differenza tra questa e la lettura precedente sta ad indicare il valore interferometrico del siero esaminato per i singoli opzim, valore che può essere espresso in divisioni del tamburo o meglio in cifre percentuali di degradazione in peptoni delle albumine dell'opzim, il che si ottiene moltiplicando le divisioni del tamburo per un coefficiente fornito dalla ditta costruttrice dell'apparecchio. Il procedimento viene ripetuto per ogni opzim che si è usato nell'esperienza; si ripete infine una lettura col siero controllo che deve coincidere con la prima.

Non ci intratteniamo su le particolarità della tecnica e su le scrupolose norme da seguire per la preparazione e l'asepsi di tutto lo strumentario, per la rigorosa, metodica pulizia della microcamera dopo ogni lettura ecc.; come si è detto, su la tecnica originale e su le modificazioni di questa ci fermeremo più dettagliatamente in altra pubblicazione. Vogliamo però sin da questo momento far rilevare come si tratti di un metodo delicatissimo nel quale la minima deficienza di tecnica, una non sufficiente scrupolosità nella pulizia della camera tra una lettura e l'altra possono portare a falsare completamente i risultati.

Abbiamo ricercato i valori interferometrici rispetto alle più importanti glandole endocrine nel siero di 67 individui sani, di sesso maschile, di età compresa tra i 20 e i 25 anni. Si tratta di allievi dell'Accademia Fascista di Educazione Fisica, provenienti dalle diverse parti della penisola e delle isole;

---

(1) È questo il metodo da seguire usando, come noi abbiamo fatto, la microcamera di Lendel. Volendo invece usare una microcamera comune il confronto viene fatto non più tra acqua distillata e siero ma tra siero e siero. Viene cioè messo in un primo tempo siero controllo tanto nell'una che nell'altra vaschetta della microcamera e viene così stabilito lo zero per l'esperienza in corso. In una delle due vaschette viene quindi lasciato per tutta la durata della ricerca il siero controllo; nell'altra viene di volta in volta messo il contenuto delle diverse provette contenenti siero + opzim. L'uso della microcamera di Lendel rende il metodo alquanto più celere; la lettura è però più difficile per il fatto che le interferenze avvengono con due mezzi inegualmente colorati (acqua distillata e siero). Per chi non abbia perciò molta esperienza è piuttosto consigliabile l'uso della camera primitiva di Hirsch.

indubbiamente un gruppo di soggetti ideale per il nostro scopo. Le 67 determinazioni ci hanno dato le seguenti medie di degradazione percentuale in peptone delle albumine degli opzimi:

Ipofisi	9.2
Tiroide . . .	15.9
Timo	17.8
Testicolo . . .	17.8
Surrene . . .	8.8

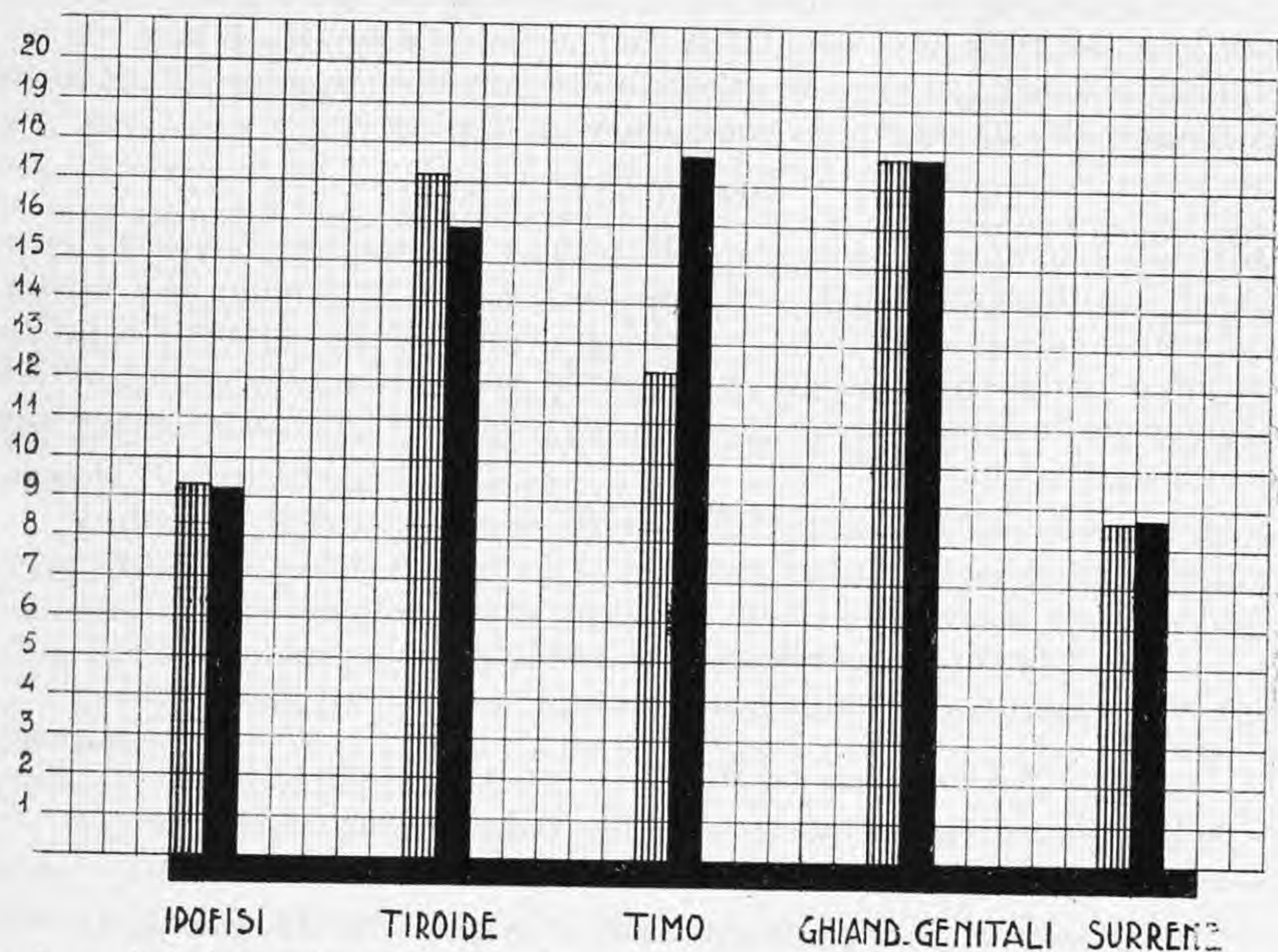



FIG. 1. — Valori interferometrici medi normali secondo MONACELLI e RICCIONI (in nero) posti a raffronto della curva normale secondo HIRSCH (tratteggiata).

Nella grafica (v. figura) le percentuali da noi ottenute sono riportate a fianco della curva interferometrica normale quale viene indicata da Hirsch in base alle ricerche di Zimmer, Lendel e Fehlow di cui si è più sopra parlato. La corrispondenza tra i dati da noi ottenuti e quelli indicati da Hirsch è assoluta per l'ipofisi, la glandola genitale e il surrene, quasi assoluta per la tiroide. Questa concordanza tra le due grafiche, ottenuta nel nostro caso (come del resto per Zimmer e collaboratori) da valori singoli alquanto oscillanti è veramente degna di nota. Una divergenza notevole in più presenta invece la nostra media riguardante il timo — 17.8 invece di 12.4. — Come va interpretata questa discordanza? Nel riferire le ricerche che li hanno condotti a stabilire la curva interferometrica normale Zimmer, Lendel e Fehlow, pure riferendo caso per caso i risultati ottenuti, non dicono età e sesso dei soggetti in esame. Può pensarsi che nella nostra media relativa al timo abbia influito il fatto che i nostri soggetti erano all'incirca tutti della stessa età; comunque ricerche successive in pazienti di sesso diverso e di età varie ci diranno in maniera più completa il comportamento dei nostri pazienti nei riguardi del timo, ricordiamo però intanto qui come altri autori abbiano fatto rilevare le forti oscillazioni che è frequente osservare interferometricamente nei riguardi del timo.

Sin da questo momento però possiamo dire che le nostre ricerche hanno dimostrato che si ottengono in soggetti sani del nostro Paese valori interferometrici che non si differenziano da quelli ottenuti in soggetti di altri Paesi. L'unica discordanza osservata riguarda la disintegrazione dell'opzim timico che ha dato a noi valori notevolmente più alti che non ad altri ricercatori. Per interpretare questo dato le ricerche eseguite verranno completate da altre in corso; intanto sta di fatto che la curva interferometrica quale a noi risulta è rappresentata da valori bassi per l'ipofisi e il surrene (8-9 % di disintegrazione), da valori alti, che stanno ai precedenti nella proporzione approssimativa di 2:1 per la tiroide, il timo e il testicolo (15-18 %).

L'interpretazione clinica di valori interferometrici in soggetti patologici dovrà tener conto di queste determinazioni preliminari.

RIASSUNTO.

Gli AA. riassumono la teoria e la tecnica del metodo interferometrico di Hirsch per lo studio delle funzioni endocrine. Accennano alle critiche fatte al metodo stesso e ad alcune modifiche della tecnica relativa; ricordano le condizioni indispensabili perchè il metodo possa dare risultati attendibili. Espongono poi le loro ricerche per stabilire una curva interferometrica normale in soggetti sani.

V.

Scuola di Applicazione di Sanità Militare
Direttore generale medico: Prof. Loreto Mazzetti

Laboratorio di Medicina Legale Militare
Direttore maggiore medico: Dott. D'Alessandro Raffaele.

Contributo al meccanismo della reazione di Takata-Ara.

Ricerche sperimentali.

Dott D'Alessandro Raffaele, maggiore medico.

Le ricerche numerose e sistematiche, condotte nelle più diverse condizioni cliniche e sperimentali, sulla reazione di Takata, allo scopo d'indagare i fattori determinanti e l'intimo meccanismo di essa, non hanno finora portato a risultati conclusivi. Nè solo questo è l'unico punto oscuro, ma anche il significato, il valore diagnostico, che ad essa va attribuito, non trova concordanza tra gli AA., che più particolarmente se ne sono occupati. Evidentemente tale secondo elemento è in dipendenza del primo.

L'A. propose tale reazione nel 1925 come elemento diagnostico differenziale molto sensibile tra i processi broncopneumonici ed i pneumonici con prevalenza di fenomeni essudativi. Essa sarebbe in dipendenza di modificazioni colloido-chimiche del siero del sangue, che nei secondi si determinerebbero. In questi per il prelevare nel siero di colloidi più labili (globuline nelle loro diverse frazioni) in ambiente leggermente alcalino, il mercurio adsorbirebbe la fucsina aggiunta, onde cambiamento di colore (dal rosa al bleu) con conseguente flocculazione, che, nelle reazioni evidentemente positive, si rende manifesta con una precipitazione del flocculato di colore bleu-viola. Se invece nel siero prevalgono le albumine, colloidi molto sta-

bili, l'adsorbimento è scarso, non cambiamento quindi di colore, ma persistenza del rosa-vivo della fucsina, non flocculazione, nè precipitazione.

La tecnica della ricerca è relativamente semplice, anche attraverso la modifica di Jezler, generalmente adottata. Richiede però solo, ad evitare errate valutazioni, qualche accorgimento e pratica nella lettura dei risultati. In otto provette, di vetro neutro, accuratamente pulite ed asciutte, si mette in ognuna cc. 1 di soluzione fisiologica al 0,9 %. Alla prima provetta si aggiunge cc. 1 di siero in esame e si mescola, da questa si pipetta esattamente 1 cc. e si mette nella seconda provetta e così di seguito nelle successive: si ha quindi una diluizione che va da 1:2 nella prima provetta fino a 1:256 nell'ottava. Taluni aggiungono una nona provetta, nella quale si viene ad avere una diluizione 1:512. Si aggiunge ad ognuna cc. 0,25 di soluzione di carbonato di sodio al 10 %, si agita e poi cc. 0,30 di reattivo di Takata, preparato al momento dell'uso, mescolando a parti uguali una soluzione di mercurio bicloruro al 0,5 % ed una soluzione acquosa di fucsina al 0,02 %. Si agitano e si tappano le provette con tappi di sughero o meglio di gomma e si lasciano a temperatura della stanza.

L'esito della reazione si legge subito, dopo 8 e dopo 24 ore. Da altri AA. il risultato viene letto subito, dopo mezz'ora e dopo 5 ore. Altri ancora leggono il risultato dopo 8 e 24 ore.

E qui una prima questione da chiarire: la lettura dei risultati della reazione. Secondo Jezler è positiva la reazione quando si ha la flocculazione in almeno 3 tubi e sempre che la prima si osserva in quello a diluizione 1:32 ed a più forte ragione in quelli a maggiore concentrazione.

Qualora la flocculazione è netta in 2 tubi (la prima sempre in quello a diluizione ad 1:32 e l'altra a concentrazione maggiore); la reazione viene giudicata positiva debole.

Non si deve valutare come reazione positiva quel precipitato polverulento, quella smerigliatura che si osserva nei tubi a più forte diluizione, in quanto non si tratta di vera flocculazione delle proteine del siero, ma il fenomeno si osserva anche in soggetti normali ed usando invece del siero l'acqua distillata. Ancora una leggera flocculazione alle diluizioni 1:32 e 1:64 è stata constatata in soggetti normali da Jezler ed altri AA. e da essi ritenuta come fisiologica.

F. Oefelein, che suole leggere i risultati dopo 8 e 24 ore, procede nella loro valutazione come nella reazione del mastice e quindi un leggero intorbimento lo indica col segno 1, un completo intorbimento con 2, un intorbimento con sedimento con 3, un leggero intorbimento con sedimento con 4 ed un forte sedimento nella soluzione completamente chiara con 5. Procede poi all'apprezzamento della reazione con la registrazione dei valori in un sistema di coordinate e precisamente sull'ascisse registra il grado di flocculazione e sull'ordinate il numero della diluizione. Risultano per tal modo particolari tipi di curve, facilmente fra loro confrontabili e ciò è molto utile in esami ripetuti nello stesso soggetto. Giudica la reazione positiva quando la flocculazione è avvenuta almeno in 3 diluizioni.

Non concorde è la valutazione del colore assunto dal liquido contenuto nelle provette. Lazzaro afferma che adoperando siero e liquido ascitico le variazioni di colore non hanno importanza. Oliva e Pescarmona ritengono che constatazioni importanti possono dedursi dal colore assunto dal liquido nelle

singole provette, pur riconoscendo che attualmente non si è concordi sul significato di esso. Nicole (citato da Lazzaro) ritiene che nella reazione la modificazione di colore è in rapporto con la quantità di proteine presenti e precisamente la colorazione rossa coincide con l'aumento delle proteine, mentre la flocculazione indica aumento delle globuline in rapporto alle albumine.

Molto discussa è l'importanza diagnostica della reazione, la quale proposta da Takata allo scopo dianzi accennato, fu poi da Takata e Ara applicata all'esame del liquor. Per quest'ultimo ci limitiamo ad accennare che in liquor normale dopo aggiunta di reattivo di Takata compare un cangiamento di colore violetto-bleu (reazione negativa). In liquores patologici si possono osservare 2 tipi di reazione positiva: un tipo luetico (T. I.), in cui si osserva colorazione bleu-violetta, con liquido soprastante limpido (l'intensità ed il tempo entro cui compare la reazione possono essere vari, onde diverse espressioni indicative); un tipo meningitico (T. II.), in cui manca la flocculazione, ma il liquido limpido assume una colorazione rosa, che si attenua dopo 24 ore. Tra i 2 tipi di reazione si ha un tipo cosidetto combinato (luetico-meningitico) di non agevole interpretazione.

Armanise da numerosi esami praticati conclude per la scarsa sensibilità della reazione in sindromi neuroluetiche, ad eccezione della paralisi progressiva, ove risulta positiva nel 100 % dei casi. Minore è l'importanza pratica della reazione T. II, perchè meno costante. Infine i 2 tipi di reazione non si addimostrano nettamente specifici di lesioni luetiche e meningitiche, in quanto si può avere la reazione T. I in affezioni sicuramente non luetiche e quella T. II in casi in cui una lesione meningitica è da escludere.

Jezler della Clinica medica di Basilea applicò tale reazione nelle più diverse forme di epatopatie, partendo dal principio che nel meccanismo della reazione hanno grande importanza e la variazione quantitativa delle proteine totali e l'alterazione del rapporto albumine : globuline. Ritenendo il fegato il regolatore principale della composizione proteica del siero, era logico supporre un'utile applicazione della reazione in malattia dell'organo, allo scopo di esplorare lo stato funzionale di esso. L'A. praticò la T. R., in alcuni particolari da lui modificata, su individui sani, su ammalati di altri organi e su 155 epatopazienti. Nei primi 2 gruppi la reazione fu costantemente negativa (tra quelli del secondo gruppo vi erano 12 polmoniti crupali), nel terzo gruppo, epatopatie, la reazione fu positiva in 39 su 42 cirrosi (di cui 21 controllati alla sezione), nell'ittero catarrale fu positiva in 2, che vennero a morte per atrofia gialla subacuta del fegato, in un caso di cirrosi pericarditica, su 11 casi di fegato da stasi fu positiva in 3, nei quali la sezione dimostrò cirrosi d'origine cardiaca; fu costantemente negativa nelle colecistiti, colangiti, itteri da stasi e tumori del fegato.

Sul liquido ascitico la T. R. fu positiva nella cirrosi del fegato ed in 2 casi di fegato da stasi con induramento, negativa nei versamenti di altra natura sia infiammatoria che da stasi (tumore epatico, insufficienza cardiaca, ecc.).

Jezler pertanto conclude che la reazione è positiva nella cirrosi del fegato e nell'atrofia gialla, che vi è un rapporto tra il grado della flocculazione e la gravità della lesione, che infine la reazione è condizionata da modificazioni del quoziente albumine : globuline e precisamente da aumento di queste ultime.

Recentemente Jezler è ritornato nell'argomento ed in base ad osservazioni personali ed a quelle di altri AA. ha parzialmente modificata la sua concezione sul determinismo della reazione, come vedremo nella valutazione delle ricerche nostre.

Hugonot e Sohier su 33 epatopazienti hanno avuto reazione positiva in casi di lesioni estese del fegato con grave insufficienza funzionale, con ipoproteinemia totale ed abbassamento fino all'inversione del quoziente a:g, come pure in altre malattie, nelle quali le stesse alterazioni nel contenuto proteico del siero erano dimostrabili. In condizioni opposte, anche in malattie epatiche, la T. R. dava esito negativo. Quindi il risultato positivo di essa testimonia tale perturbamento delle sieroproteine e, per l'importanza del fegato nell'equilibrio proteico del siero e degli umori, concludono gli AA. che la reazione è perfettamente utilizzabile come prova dell'insufficienza epatica.

A conclusioni analoghe giungono AA. nostri: Oliva e Pescarmona, Vigada e Montanari, mentre Lazzaro, pur confermando che nei sieri a Takata positiva il quoziente a·g è invertito, però tale inversione non condiziona necessariamente l'esito positivo della reazione, come ha constatato in casi di polmonite crupale, tbc. polmonare, glomerulo-nefrite diffusa ed altre ancora.

Oefelein ritiene che grande importanza per l'esito positivo della reazione spetti agli joni NH_3 ed il fegato, come Thannhauser ed altri successivamente hanno dimostrato, ha posizione centrale nel metabolismo di essi con sintesi in urea, la quale però può formarsi anche dal carbonato di ammonio, secondo W. v. Schröder, e da aminoacidi. Risulta quindi che il contenuto in joni ammonio nel sangue costituisce un criterio di valutazione della capacità del fegato per la sintesi dell'urea, quindi di una delle sue molteplici funzioni e del suo stato anatomico. Ha esaminato perciò il rapporto tra il contenuto in NH_3 del siero di sangue e l'esito della T. R. in soggetti con fegato sano e malato ed ha constatato che a contenuto normale di NH_3 corrispondeva reazione negativa, a valori doppi della norma leggero intorbidamento, mentre nei sieri a reazione positiva l'NH_3 raggiungeva fino a 5 volte il valore normale; conclude quindi che alla T. R. è da attribuire grande importanza fra tutte le prove di esplorazione funzionale del fegato per la sua evidenza, sicurezza e semplicità di esecuzione. Anzi, secondo l'A., essa denunzia già molto prima delle altre prove di carico, comunemente impiegate, l'inizio di una lesione del fegato, alla cui gravità il grado della reazione è subordinato e la cui regressione o progressione la reazione fedelmente traduce.

Schindel e Barth da un accurato studio della casistica personale e di altri AA., oltre alla constatazione della T. R. positiva in altissima percentuale nelle cirrosi del fegato, hanno riscontrato lo stesso risultato, per quanto in percentuale più bassa, in altre malattie, in cui la compartecipazione del fegato appariva all'esame clinico e talvolta era dimostrata alla sezione con rilevante atrofia dell'organo. Quindi la reazione sarebbe espressione di uno stato morfologico del parenchima epatico, cioè di una distruzione di esso, la cui entità, perchè avvenga la flocculazione, non è facile stabilire. Come poi in seguito alla lesione epatica si determini l'esito positivo della reazione non è finora conosciuto.

L'importanza, secondo gli AA., data all'alterato rapporto a:g con aumento della frazione globuline da molte ricerche è profondamente scossa, poichè s'è osservata la reazione negativa in siero a quoziente proteico invertito e viceversa. Inclinano a ritenere importante nell'esito della reazione la comparsa di acidi grassi inferiori. In ogni modo concludono che la reazione nulla ci indica sullo stato funzionale del parenchima epatico residuo e perciò, accanto alla T. R., le altre prove di esplorazione funzionale del fegato conservano il loro pieno valore.

Le ricerche di E. Skouge in affezioni morbose diverse in cui parallelamente alla T. R. era praticata la determinazione delle sieroproteine e del quoziente a:g, la siero-coagulazione di Weltmann, dimostrano ancora in modo decisivo la scarsa importanza dell'alterazione del quadro proteico del siero nell'esito positivo della T. R. In casi di anemia perniciosa, di nefrite e nefrosi cronica, di polmonite crupale, di tbc. polmonare in fase evolutiva, di pleurite essudativa, di cancro del fegato, con quoziente a:g al disotto della unità, e talora in grado cospicuo, (0,18-0,19-0,31-0,40-0,48-0,52) la T. R. è risultata negativa.

L'A. però riconosce l'importanza della reazione, quale espressione d'insufficienza funzionale del fegato da alterazioni parenchimali acute e croniche, che possono d'altronde regredire, nel quale caso la reazione ridiventa negativa.

Dalle indagini di Skouge, di altri AA. e personali, Schindel, che aveva già dubitato dell'importanza delle alterazioni del quadro proteico del siero come elemento decisivo sull'esito della reazione, ha intrapreso una serie di ricerche sperimentali, le quali meritano grande considerazione, in quanto lumeggiano il determinismo della T. R. sotto un punto di vista particolare ed interessante.

L'A. ha cercato di imitare il comportamento della T. R. con aggiunta di acidi grassi inferiori a siero di sangue a reazione negativa ed ha ottenuto flocculazione, che, come nei sieri a reazione positiva, compare solo a determinate diluizioni (1:32, 1:64, 1:128). Ha impiegato l'acido formico, acetico, propionico, butirrico, diluito al 3 % nella quantità di 20 goccie ad ogni tubo di diluizione ed ha ottenuto, oltre a variazioni di colore proprie della T. R. positiva, dopo 20 m' una pronunziata flocculazione, in primo tempo a particelle fine e poi più grosse. Anche l'aggiunta di detti acidi al siero prima di praticare la diluizione determinò la flocculazione, però, come si osserva nel liquido ascitico, è spostata verso le più alte concentrazioni (1:4). Infine l'aggiunta di alcali a sieri a reazione di Takata originariamente o sperimentalmente resi positivi determinò la immediata scomparsa della flocculazione.

Pertanto poichè in determinazioni orientative di pH non si nota nessuna essenziale oscillazione nei sieri a Takata positiva o negativa, non si può vedere nella concentrazione degli joni H il fattore decisivo della reazione; invece l'A. ritiene che gli acidi grassi inferiori, che compaiono nel ricambio intermedio, hanno importanza decisiva per l'esito della reazione.

Alle ricerche di Schindel recentemente Ucko, della Clinica dell'Hôtel Dieu, ha sollevato obiezioni, che credo più opportuno considerare nella disamina dei risultati di altre ricerche da me eseguite e che saranno oggetto di un prossimo lavoro.

Da quanto ho premesso appare evidente che lo scopo di tutte le ricerche sulla T. R. da Jezler in poi è stato ed è tuttora quello di stabilire se l'esito positivo di essa sia indice di alterazioni morfologiche e funzionali del fegato e disporre quindi di un altro mezzo nell'indagine di quest'organo, ancora concretare eventuali rapporti da un punto di vista quantitativo, tra grado della reazione ed entità delle alterazioni epatiche stesse e comprendere infine l'essenza della reazione ed i fattori che entrano nel suo determinismo.

E la questione appare di cospicua importanza qualora si pensi ai molteplici mezzi cui il clinico ricorre per svelare stati d'ipo- e di disepatia, mezzi dei quali nessuno è sfuggito alla critica e la cui deficienza non risiede sempre in essi, ma nella complessa e molteplice attività funzionale dell'organo, il quale è ingranato e domina con diverse modalità ed in diverso grado tutte le funzioni relative al ricambio.

Ancora sono da considerare eventuali dissociazioni funzionali, tuttora poco conosciute, nonchè possibili fenomeni di compenso sia da parte del parenchima epatico non uniformemente leso o conservante porzioni del tutto integre, sia da parte di altri organi ed apparati. Pertanto mentre nelle gravi ed estese lesioni del parenchima epatico le prove funzionali, in verità non sempre necessarie, imponendosi il quadro morboso per altri sintomi, danno risultati in genere concordanti, esse non sempre rispondono allo scopo proprio quando la sindrome è incerta, perchè iniziale o latente, ed il giudizio diagnostico precoce e preciso è di somma importanza. Le deficienze delle prove funzionali sono da tutti risentite e confessate.

Kontschalowischj, relatore sulla diagnostica funzionale del fegato all'8° Congresso tedesco di terapia, ebbe a dichiarare: « è difficilissimo ascrivere lo stesso apprezzamento che abbia pieno valore non soltanto ai metodi di diagnostica funzionale, ma anche alle funzioni del fegato » tanto esse sono straordinariamente complicate e diverse. Ancora Umber, al Congresso di medicina interna tedesco del 1932, si espresse precisamente così: « Edotto da parecchi risultati erronei così sorprendenti nella nostra esperienza di anni con le diverse prove parziali funzionali in una grande serie di epatopazienti e sani, io metto, per mia parte almeno, non i risultati della prova funzionale, ma l'osservazione clinica attenta al letto dell'ammalato in prima linea nel giudizio di una malattia del fegato ».

Tale contegno di uno dei più noti clinici tedeschi indica il fatto, confermato anche da altri, che mentre le prove funzionali possono coadiuvare nell'individuazione di una lesione del fegato, non possono essere considerate come precisi contrassegni di una specifica malattia di esso, specie quando il quadro clinico non è chiaro. Tuttavia in fervore d'indagini le prove funzionali si sono moltiplicate e si è cercato di saggiare le singole funzioni dell'organo, onde poter precisare da deviazioni di esse, le condizioni morfologiche del fegato.

La T. R. per quanto non costituisca una prova funzionale nel senso di una prova di carico, pure essa cerca di risalire in base ai suoi risultati, secondo il concetto di Jezler e di altri, ad alterazioni morfologiche e funzionali dell'organo.

Per quanto molte ipotesi sul suo meccanismo di produzione siano state avanzate ed anche cercato di dimostrare, pure i risultati discordanti da altri

ottenuti hanno fatto si che esse non siano resistite alla critica, almeno integralmente.

Ho ritenuto pertanto interessante intraprendere in base a ricerche sperimentali lo studio integrale della questione, onde dalla valutazione del maggior numero di dati possibili addivenire ad un'interpretazione più consona ed aderente alla complessità dei fatti clinici e sperimentali. La via sperimentale ho ritenuto preferibile, in quanto è stato così possibile determinare in organismo prima sano rapidamente lesioni gravi del fegato, prima che meccanismi di correlazione e di compenso entrassero in azione e limitassero o compensassero i disturbi funzionali dalla lesione epatica determinati. Per ciò sono ricorso alla somministrazione per via sottocutanea a conigli, del peso medio di Kg. 2,500, di soluzione oleosa di fosforo all'1 % alla dose di cc. 0,10 per Kg. di peso dell'animale: però alcuni insuccessi costantemente avuti nei primi esperimenti mi hanno indotto ad iniettare in principio per 4-5 giorni dosi più basse e giungere poi alla dose predetta, che in prosieguo è stata anche superata.

Sono state fatte le seguenti ricerche prima dell'avvelenamento e poi ad intervalli di 10-14 giorni, fino alla morte dell'animale:

a) reazione di Takata;

b) determinazione delle proteine del plasma, del siero, del fibrinogeno mediante il refrattamento ad immersione di Pulfrich;

c) determinazione delle frazioni proteiche del siero, secondo il metodo micro-refrattometrico di Robertson, spesso controllato col metodo micro-azotometrico di Howe, e quoziente a:g;

d) determinazione dell'acetone e dell'acido diacetico, dell'acido β-ossibutirrico secondo il micrometodo di Engfeldt-Pincussen,

e) sierocoagulazione di Weltmann;

f) velocità di sedimentazione (metodo Westergren).

Il sangue per gli esami (circa 25 cc.) veniva prelevato dopo aver tenuto l'animale a digiuno dalla sera precedente a volte dalla carotide, a volte dal cuore.

Le ricerche sono state portate su 20 conigli, di cui però 5 sono morti alle prime iniezioni di olio fosforato e quindi solo su 15 si è potuto prolungare l'esperimento per una media di giorni 40, anzi su 5 per oltre 2 mesi. Salvo alcune deviazioni i risultati delle ricerche si sono dimostrati abbastanza concordanti, per cui mi limiterò per brevità a raggruppare gli animali secondo i risultati stessi ed a mettere in evidenza i casi in cui vi è stata un po' di discordanza, confermata questa dall'esame ripetuto.

Riporto perciò sull'annessa tabella i dati relativi ad un animale solo di ogni gruppo e che rappresenta quasi la media dei valori corrispondenti agli altri animali dello stesso gruppo. (Vedi tabella).

Non è forse inopportuno, prima di procedere alla valutazione dei risultati sperimentali ottenuti discutere anche succintamente alcune questioni, onde poter procedere su più sicure basi.

La prima riguarda le lesioni che nell'avvelenamento da fosforo si determinano.

L'organo maggiormente colpito è il fegato: in esso aumenta il contenuto in sostanze grasse fino a raggiungere il triplo ed il quadruplo del normale, diminuisce contemporaneamente il contenuto in sostanze proteiche

TABELLA.

N. dell'animale	Quantità di fosforo somministrata (cc. soluz. oleosa 1 %)	Peso Kgr.	Takata	Proteine gr. % plasma	Proteine gr. % siero	Fibrinogeno gr. %	Albumina gr. %	Globuline gr. %	Quoziente a : g.	Acetone + acido diacetico mgr. %	Acido β ossibutirrico mgr. %	Weltmann (1) v. nota coniglio 7	Velocità sedimentazione	NOTE
12	—	2,450	--	7,55	7,20	0,35	4,85	1,62	2,99	2,1	5,5	0,05 —; 0,06 +; 0,07 + +	13	L'animale per 2 giorni è abbattuto, non si alimenta. Muore. Si preleva subito il sangue dalle vene cave. Fegato ingrandito, friabile con estesa degenerazione grassa. Nei reni si nota infiltrazione grassa. Si preleva l'orina dalla vescica: albumina tracce, glucosio presente, acetone presente, urobilina abbondante.
simile in altri 5	5 giorni cc. 0,20 p. d.; 6 giorni cc. 0,25	2,280	+ —	6,53	6,19	0,34	4,30	1,73	2,48	7,0	17,5	Idem	28	
	6 g. cc. 0,25 p. d.; 8 g. cc. 0,30	1,120	+	6,75	6,49	0,26	4,19	2,12	1,97	8,5	20,5	0,06 —; 0,07 +; 0,08 + +	105	
	3 g. cc. 0,30 p. d. (muore)		+ + +	4,81	4,60	0,21	2,77	1,73	1,60	12,0	32,25	0,09 —; 0,1 +	—	
7	—	2,800	—	6,43	6,12	0,31	4,46	1,39	3,21	3,20	6,09	0,04 —; 0,05 +; 0,06 + +	14	L'animale muore 2 giorni dopo le ultime ricerche. Fegato molto ingrossato, friabile, con estesa degenerazione grassa. Nei reni infiltrazione grassa. Milza relativamente piccola. Nell'orina (si raccolgono pochi cc. in vescica) si nota: tracce d'albumina, zucchero, molta urobilina, acetone.
simile in altri 2	6 g. cc. 0,20 p. d.; 6 g. cc. 0,25	2,650	+	7,27	6,98	0,25	4,05	1,97	2,05	7,5	21,0	Idem	18	
	10 g. cc. 0,25 p. d.	2,600	+ +	7,50	7,27	0,23	4,32	2,34	1,84	9,2	27,5	0,035 —; 0,04 +; 0,05 + +	27	
	10 g. cc. 0,30 p. d.	2,500	+ +	7,43	7,24	0,19	4,01	2,64	1,52	12,0	23,5	0,06 —; 0,07 +; 0,08 +; 0,09 + +	26	
	14 g. cc. 0,35 p. d.	2,200	+ + +	7,36	7,12	0,24	4,21	2,52	1,98	18,5	31,12	0,06 —; 0,07 +; 0,08 + +	29	*Nota.* - Il segno + indica reazione positiva con sedimentazione del coagulato, mentre il segno + + indica reazione positiva con aggrumamento del coagulato sotto il liquido chiaro.
	9 g. cc. 0,35 p. d.; 4 g. cc. 0,40	1,800	+ +	7,81	7,53	0,28	4,09	2,80	1,46	20,5	40,75	0,04 —; 0,05 +; 0,06 +; 0,07 + +	26	

N. dell'animale	Quantità di fosforo somministrata (cc. soluz. oleosa 1 %)	Peso Kgr.	Takata	Proteine gr. % plasma	Proteine gr. % siero	Fibrinogeno gr. %	Albumine gr. %	Globuline gr. %	Quoziente a : g.	Acetone + acido diacetico mgr. %	Acido β ossibutirrico mgr. %	Weltmann (1) v. nota coniglio 7	Velocità sedimentazione	NOTE
3	—	2,600	—	6,75	6,47	0,28	4,27	1,53	2,79	3,1	7,4	0,05 —; 0,06 +; 0,07 +; 0,08 ++	18	L'animale negli ultimi 3 giorni non più si alimenta e si mostra abbattuto. Si sacrifica e si raccoglie il sangue dalla carotide. Alla sezione lo stesso reperto che nei precedenti. Non si pratica l'esame dell'orina, perchè si trova la vescica vuota.
Comportamento simile in un altro	4 g. cc. 0,20 p. d.; 4 g. cc. 0,25	2,550	—	7,72	7,42	0,30	4,17	2,71	1,54	5,1	11,6	0,03 —; 0,035 +; 0,04 +; 0,05 ++	25	
	5 g. cc. 0,25 p. d.; 9 g. cc. 0,30	2,400	+	8,52	8,28	0,24	3,95	3,60	1,10	8,4	24,2	0,04 —; 0,05 +; 0,06 ++	95	
	4 g. cc. 0,30 p. d.; 12 g. cc. 0,35	2,200	+ +	7,41	7,05	0,36	3,72	3,08	1,20	13,7	31,5	0,06 —; 0,07 +; 0,08 ++	120	
	10 g. cc. 0,35 p. d.; 3 g. cc. 0,40	1,860	+ +	8,51	8,28	0,23	4,82	3,10	1,50	15,1	36,5	0,04 —; 0,05 +; 0,06 +; 0,07 ++	105	
	10 g. cc. 0,40 p. d.	1,380	+ +	6,03	5,86	0,17	2,94	2,13	1,38	14,5	41,0	0,05 —; 0,06 +; 0,07 ++	64	
8	—	2,300	—	7,10	6,66	0,44	4,34	1,88	2,31	3,5	5,1	0,05 —; 0,06 +; 0,07 +; 0,08 ++	26	L'animale non più si alimenta ed è abbattuto. Si sacrifica e si raccoglie il sangue dalla carotide. Alla sezione lo stesso reperto che nei precedenti; solo sul fegato si notano neoformazioni fibrose limitate. Non si pratica l'esame dell'orina, perchè si trova la vescica vuota.
Comportamento simile in un altro	6 g. cc. 0,15 p. d.; 7 g. cc. 0,20	2.050	+ —	6,08	5,68	0,40	3,24	2,44	1,33	7,05	20,3	Idem	58	
	3 g. cc. 0,30 p. d.; 7 g. cc. 0,40	1,600	+ +	9,01	8,75	0,26	5,05	3,17	1,59	12,1	32,5	0,02 —; 0,03 +; 0,035 +; 0,04 ++	38	
15	—	2,300	—	6,85	6,55	0,30	3,03	2,70	1,12	1,8	4,2	0,06 —; 0,07 +; 0,08 ++	45	L'animale non più si alimenta e si mostra abbattuto. Si sacrifica e si raccoglie il sangue dalla carotide. Alla sezione si nota infiltrazione grassa del fegato, che appare ingrandito e di consistenza diminuita. Nei reni emorragie sottocapsulari e leggera infiltrazione grassa. Esame orina raccolta in vescica: tracce d'albumina e glucosio; urobilina abbondante; acetone presente; bilirubina assente.
Comportamento simile in un altro	5 g. cc. 0,20 p. d.; 13 g. cc. 0,30	2,150	+ —	6,49	6,25	0,24	2,54	3,11	0,81	8,5	17,75	Idem	48	
	7 g. cc. 0,40 p d.	1,720	+ —	6,81	6,55	0,26	4,43	1,74	2,55	10,50	20,25	0,05 —; 0,06 +; 0,07 ++	39	

fino a ridursi ai due terzi, alla metà e notevolmente diminuisce ancora il glicogeno, fino alla quasi completa scomparsa. Secondo Simmonds mentre il contenuto in esterasi, enzimi che attaccano il legame fra acidi grassi ed alcooli, non appare diminuito, sembra diminuito invece il contenuto in ereptasi o peptidasi, che attaccano i peptidi ed i polipeptidi.

Oggetto di viva controversia è l'origine del grasso che nell'avvelenamento da fosforo si osserva nel fegato ed in altri organi. Esclusa la provenienza dagli alimenti con esperimenti su animali sottoposti a digiuno prolungato, Voit sostiene che il grasso abbia origine nelle cellule epatiche per disintegrazione dei proteidi di esse, Pflüger invece ritiene che il grasso giunga al fegato da diverse regioni dell'organismo, quindi la localizzazione epatica del grasso indicherebbe solo una degenerazione cellulare diffusa sotto l'azione del fosforo. Ed attualmente non è possibile indicare quale delle due teorie sia nel giusto e non è fuori posto, con criterio ecclettico, pensare che il grasso che si osserva nel fegato possa avere origine da disintegrazione di proteine delle cellule epatiche, di quelle di altri tessuti ed in parte anche dall'alimentazione.

Dato di fatto acquisito è che nell'avvelenamento da fosforo il fegato è gravemente leso nel suo parenchima e compromesso nelle sue funzioni.

Altra questione fondamentale per il mio tema è quella di stabilire l'importanza del fegato nella genesi dei corpi chetonici in condizioni normali e nel digiuno idrocarbonato sperimentale o patologico.

È noto che i corpi chetonici sono prodotti intermediari normali, ma transitori, nel metabolismo dei grassi ed in parte anche delle proteine e precisamente degli aminoacidi a numero dispari di atomi di C. in quanto nel metabolismo di questi si genera un acido grasso con un atomo di C in meno. In condizioni normali appena i corpi chetonici sono formati sono rapidamente distrutti o comunque ingranati nel metabolismo generale e solo in condizioni patologiche permangono e si accumulano nel sangue in quantità superiore alla normale e si ha lo stato di chetosi o di acetonemia. Una di queste condizioni è l'insufficiente combustione dei carboidrati. L'espressione di Rosenfeld « i grassi bruciano al fuoco degli idrati di carbonio », pur con le limitazioni di Lambling, in generale trova riscontro nell'osservazione clinica e sperimentale, poichè in tutte le condizioni in cui l'organismo è depauperato di carboidrati (digiuno) o non è in grado di utilizzarli (diabete), il ricambio dei grassi e delle proteine, arrivata alla tappa dei corpi chetonici, si arresta invece di passare oltre rapidamente, e si ha accumulo di questi nel sangue. Shaffer, che ha riprodotto il fenomeno in vitro, pensa che il glucosio avvii l'ossidazione dell'acido aceto-acetico e fornisca un prodotto ad azione chetolitica, per cui rapidamente i corpi chetonici sono eliminati.

Pur essendo questo il processo fondamentale, talora da solo non basta a spiegare l'aumento della chetonemia, per cui bisogna invocare l'intervento di altri fattori (renali, muscolari, ecc. per insufficiente chetolisi) attualmente non ben precisabili.

Nel ricambio dei corpi chetonici il fegato ha una posizione centrale, come Fischler ha dimostrato. Egli con somministrazione di florizina al cane determinava in esso depauperamento degli idrati di carbonio circolanti e di riserva. In tali condizioni, praticando la fistola di Eck, aveva una chetosi molto minore che nell'animale a circolazione normale, e ciò perchè parte del sangue veniva deviata dal fegato e si determinava quindi un'ipofunzione del-

l'organo; se invece s'immetteva il sangue della vena cava inferiore nella porta, si praticava cioè una fistola di Eck invertita, per il maggior afflusso di sangue al fegato, si esaltava enormemente la sua capacità funzionale ed alla somministrazione di florizina seguiva notevole chetonemia. Altri hanno tali ricerche confermate. Embden e Wirth hanno osservato ancora che l'azione antichetogena del fegato è dovuta allo zucchero esistente sotto forma di glicogeno e precisamente al glicogeno dinamico di Pflüger, Mouriquand e Leulier.

Ben si comprende quindi come processi, che ledano più o meno profondamente la funzione glicopessica dell'organo, debbono in conseguenza turbare la chetogenesi e la chetolisi, onde accumolo dei corpi chetonici nel sangue, e specie dell'acido β-ossibutirrico, la cui determinazione dà valori corrispondenti all'alterazione funzionale della cellula epatica.

Importanti sono i contributi sperimentali e clinici.

Toscano, della clinica medica di Roma, in cani avvelenati con fosforo ha dimostrato che la chetonemia aumenta, per quanto non regolarmente, a misura che la lesione epatica si estende e si aggrava.

Nel campo clinico ricordiamo le ricerche di Seelig, che in determinazioni sistematiche in epatopazienti ha costatato aumento dei corpi chetonici, che chiamava in causa per la comprensione di alcuni disturbi in questi ammalati osservati (vomito, cefalea, vertigini). Anche Scherk, citato da Toscano, in malati con alterazioni parenchimali del fegato ha notato aumento della chetonemia, che però non era costante e non sempre proporzionale alla gravità della lesione epatica.

Ancora Dominici ed Oliva della clinica medica di Torino, hanno in epatopazienti dimostrato aumento di chetoni nel sangue, specie dell'acido β-ossibutirrico, ed in casi in cui tale rilievo mancava essi, pensando che il disturbo fosse latente, sono riusciti a metterlo in evidenza sottoponendo gli infermi per 24 ore ad una dieta quasi priva di carboidrati, onde rendere più evidente la disfunzione dalla lesione epatica determinata. Anche Blöch, ottenne in tal modo lo stesso risultato.

Due contributi casistici ha portato Toscano, dimostrando che diffuse alterazioni del parenchima epatico (ittero infettivo, cirrosi epatica) condizionano iperchetonemia, che ha osservato però anche in stati infettivi generali e nello scompenso cardiaco frequentemente.

In quest'ultima evenienza il fenomeno è da lui interpretato dipendente dalla diminuzione dei processi ossidativi nei cardiaci scompensati e più ancora dal disturbo funzionale indotto nel fegato, mentre negli stati infettivi generali l'iperchetonemia è determinata dalla febbre e dallo stato tossico, con prevalenza dei processi catabolici, quindi distruzione di proteine tissulari e delle riserve grassose dell'organismo, stato questo aggravato dalla deficiente alimentazione di tali malati. Breve l'iperchetonemia, interessante specie l'acido β-ossibutirrico, può essere dovuta, oltre che a lesione organica diffusa del fegato, anche ad alterazione funzionale di esso, come nei disturbi di circolo e negli stati infettivi generali, e pertanto pur con le dovute limitazioni, la ricerca dell'iperchetonemia spontanea o provocata costituisce un mezzo molto utile d'indagine.

Anzi l'importanza della chetonemia come metodo di esplorazione funzionale del fegato appare evidente qualora si tengano presenti, come giustamente mettono in rilievo Dominici e Oliva, le connessioni genetiche dei

corpi chetonici con gli idrati di carbonio da un lato, coi grassi e le proteine dall'altro, quindi « non si tratta di un'esplorazione unilaterale dell'organo, non si studia cioè la funzionalità epatica in un'unica ed isolata direzione.... ma si esplora uno stato funzionale ed anatomico a cui i singoli metabolismi delle sostanze base dell'alimentazione convergono ad un tempo, quale punto nodale del ricambio organico ».

Ultima questione da prospettare è l'importanza del fegato nel metabolismo azotato.

Per ovvie ragioni mi limiterò ai dati ed alle osservazioni relative all'argomento in esame e propriamente cercherò di precisare se eventuali rapporti esistono tra alterazioni epatiche e sieroproteiche, considerando anche altri aspetti della questione, che comunque possono interessare il mio tema.

Che il fegato nel ricambio delle sostanze proteiche abbia importanza centrale è stato affermato da alcuni in modo deciso, da altri con riserva. La posizione dell'organo, come barriera tra mezzo esterno, intestino, ed interno, fa sì che i prodotti della digestione delle proteine, gli aminoacidi, come di altre sostanze, debbano necessariamente ivi fare una tappa. Se l'organo abbia anche la funzione di fissare prodotti di non completa disintegrazione proteica, e proteine tuttora dotate della loro specificità d'origine, passate attraverso la barriera intestinale, la funzione proteopessica di Widal, noi non possiamo affermare con certezza, anzi in senso contrario parlerebbero la formazione di precipitine ed i fenomeni di anafilassi alimentare.

Degli aminoacidi una parte vengono immessi in circolo ed impiegati per il restauro del protoplasma vivente usurato, altri, previa desaminazione, cioè distacco del gruppo NH_2, vengono bruciati e costituiscono materiale energetico ed altri ancora, come oggi appare certo, vanno a costituire la cosidetta « riserva proteica » cioè una sostanza proteica non ingranata nel metabolismo. Su questa proteina le nostre conoscenze sono ancora incomplete, si tratterebbe di una proteina speciale. Mast-Substanz di Pflüger, che nel digiuno verrebbe consumata prima delle proteine cellulari, perchè di queste più facilmente attaccabile dagli enzimi. Contrariamente all'opinione di Voit tale proteina non è da identificare con quelle del plasma sanguigno, più differenziate ed a funzioni speciali, non aventi, come la proteina di riserva, funzione anabolica.

L'organo principale di deposito di questa proteina, secondo Berg ed altri, sarebbe il fegato.

A tale concezione è stato obiettato che un aumento di vera proteina non è possibile o per lo meno è trascurabile, anche se con l'alimentazione aumenta l'apporto di materiali per la costruzione di esse, onde da taluni si pensa che nell'organismo più che riserva proteica, si abbia riserva di azoto non proteico di alto valore funzionale, la cui fissità è rilevante, onde si ritiene che esistano meccanismi regolatori.

Gli aminoacidi che devono restaurare le proteine cellulari sono utilizzati direttamente dalle cellule dei tessuti, quelli ad azione energetica subiscono il processo di desaminazione, secondo alcuni, prevalentemente nel fegato, dando origine ad ammoniaca ed acido carbonico, che, reagendo fra loro, portano alla formazione dell'urea.

Sulla funzione desaminante del fegato numerose però sono le obiezioni. Le ricerche di Folin e Denis stanno a dimostrare che non al fegato spetta tale

funzione, difatti in seguito ad immissione in circolo di aminoacidi si ha rapida distribuzione di questi a tutti i tessuti, che l'immagazzinano con deposito di azoto, per utilizzarlo a seconda del bisogno con successiva formazione di urea dai radicali aminati. Ancora Fiske e Karsner, in seguito a introduzione endovenosa di aminoacidi, riscontrarono uguale accumulo di questi nel sangue e nei tessuti tanto se il fegato era escluso dalla circolazione, quanto se in rapporti normali, ed a risultati analoghi portano le ricerche di Scaffidi negli uccelli, in cui in seguito a soppressione del fegato non fu osservato abbassamento dell'ureogenesi, quindi l'importanza preponderante dell'organo in tale processo viene scossa. A risultati opposti portano le indagini di Perroncito, Bollmann, Mann, e Magath. Ed anche qui, volendo giudicare con le dovute riserve la questione, si può ritenere che la funzione desaminante degli aminoacidi sia più diffusa di quanto finora è ammesso e che l'ureogenesi non sia funzione esclusiva del fegato.

Da tutte queste osservazioni, succintamente riportate, risulta che nel metabolismo proteico, che è poi metabolismo di aminoacidi, l'importanza del fegato prima affermata, come preponderante, centrale, è stata fortemente scossa e comunque limitata.

Ancora son da considerare le proteine del plasma sanguigno per ciò che riguarda la loro origine e la loro funzione. Mentre per lungo tempo si è ammessa la loro provenienza dalle proteine alimentari, attualmente con maggior fondamento si ritiene che esse siano un prodotto di disgregazione delle cellule dei tessuti.

L'origine epatica del fibrinogeno non pare esclusiva, se ne forma anche nei leucociti e secondo Kisch nel reticolo-endotelio.

Le ricerche di Quagliariello, confermando idee già sostenute dal suo maestro, F. Bottazzi, hanno dimostrato che le proteine del siero non hanno funzione anabolica, poichè troppo differenziate ed incapaci di sopperire ai bisogni di azoto dei tessuti. Ricerche concordi poi di altri autori dimostrano che sono difficilmente attaccate dai fermenti proteolitici. Per le funzioni anaboliche ed energetiche l'organismo ha bisogno di composti azotati più semplici: gli aminoacidi; mentre le proteine plasmatiche disimpegnano in gran parte funzioni meccaniche (viscosità) e protettive, in quanto moderano i processi fermentativi, si oppongono a processi disintegrativi gravi, assorbono materiali vari, per es. anticorpi.

D'altra parte però ricerche precise e sistematiche dimostrano che in molte epatopatie si hanno alterazioni della composizione proteica del siero sia in senso quantitativo, che qualitativo.

Quì però è opportuno considerare, oltre che la lesione del fegato in se stessa, anche la ripercussione che l'alterata funzione di questo organo centrale del ricambio può avere su altri organi, onde l'intervento di fenomeni di correlazione e di compenso. Infine l'alterazione del quadro proteico del siero in malattie, in cui una lesione del fegato è da escludere (lesioni renali, polmonite crupale, tubercolosi polmonare evolutiva, ecc.), ci debbono portare ad ammettere che anche per le proteine del plasma l'importanza del fegato non può ritenersi esclusiva e non va neppure esagerata, ma contenuta entro limiti, che, per quanto non precisabili, non debbono essere molto estesi.

Ora in base ai dati acquisiti sulle lesioni anatomo-patologiche e consecutive alterazioni funzionali del fegato nell'intossicazione da fosforo, all'im-

portanza dell'organo nel ricambio dei corpi chetonici e nel metabolismo azotato, alla valutazione dei risultati sperimentali da noi ottenuti cerchiamo, se è possibile, trarre conclusioni sul determinismo della reazione di Takata e sul valore che ad essa va attribuito nella diagnostica generale ed in particolare dell'epatopatie.

Ed in tale disamina terremo da conto il risultato della reazione, i valori dei corpi chetonici, delle proteine plasmatiche globalmente e nelle loro frazioni nelle diverse fasi dell'esperimento.

Negli animali si è partiti sempre con T. R. negativa, con valori normali dei corpi chetonici e delle proteine, tanto globalmente che nelle singole frazioni.

A misura che l'avvelenamento da fosforo progredisce, ad un primo esame dopo 10-12-14 giorni dall'inizio dell'esperimento, i valori chetonemici aumentano ed aumenta in misura cospicua l'acido β-ossibutirrico, che in alcuni animali alla fine dell'avvelenamento raggiunge 6-7 volte il valore di partenza; anche l'aumento dell'acetone e dell'acido diacetico è notevole, in ogni modo le cifre più elevate sono sempre rappresentate dall'acido β-ossibutirrico. Parallelamente all'aumento dei corpi chetonici la reazione di Takata diventa positiva non solo, ma, eccetto qualche deviazione, si nota corrispondenza tra l'aumento stesso e l'intensità della reazione.

Differenze non degne di rilievo si osservano nei valori globali delle proteine plasmatiche, e le oscillazioni constatate non permettono alcuna deduzione: la ipoproteinemia, da alcuni autori in affezioni epatiche osservata, non si rileva nelle alterazioni del fegato determinate dall'avvelenamento da fosforo.

Quanto alla diverse frazioni proteiche consideriamo anzitutto il comportamento del fibrinogeno. Esso è fino ad un certo punto caratteristico e concorda con quanto da altri autori è stato osservato: col progredire della lesione epatica tale frazione proteica diminuisce, si ha cioè ipofibrinemia e la importanza del fegato nella produzione di essa appare evidente. Le deviazioni osservate possono essere interpretate come fenomeni di compenso da parte del reticolo-endotelio, dei leucociti, che hanno anche tale funzione.

Per le frazioni proteiche del siero, pur dovendosi riconoscere un abbassamento del quoziente a:g nelle lesioni epatiche da fosforo, esso non è constante e non sempre è in rapporto all'entità delle alterazioni nell'organo determinate.

In ogni modo quel comportamento è facilmente comprensibile qualora consideriamo le gravi lesioni prodotte dall'avvelenamento sia nel fegato, nel quale è stata osservata una diminuzione di sostanze proteiche fino a ridursi a 2/3 ed anche alla metà del normale, sia in altri organi.

Per ciò che riguarda poi un rapporto tra esito positivo della T. R. ed alterazione del quadro proteico del siero, nel senso di una prevalenza in esso delle globuline, non risulta dalle nostre ricerche. Ancora bisogna tener presenti altre osservazioni. In molte altre malattie (pneumonite crupale, tbc. polmonare in fase evolutiva, pleurite essudativa, nefrite e nefrosi, reumatismo articolare acuto ecc.), nelle quali la T. R., risulta costantemente negativa, il quoziente a:g è abbassato e talora in grado cospicuo fino a 0,18-0,19 (Skouge).

Le ricerche recenti di De Michelis ed Olivetti hanno dimostrato su 80 casi di tubercolosi polmonare che, mentre a quoziente a:g inferiore all'unità, può

non corrispondere una T. R. positiva, questa, per quanto in numero più limitato, si riscontra a quoziente a:g superiore all'unità (1,18-1,23) e quindi devesi dedurre che la positività della reazione non è in dipendenza di una maggiore quantità di proteine grossolanamente disperse e di una minore di proteine finamente disperse, che, come è noto, agiscono da colloidi di protezione.

La mancanza di altre ricerche collaterali non ci permettono altre deduzioni, onde cercare di chiarire la delicata questione.

D'altra parte, a giustamente valutare l'importanza delle alterazioni del quadro proteico del siero, stanno anche due altre ricerche da noi praticate: la siero-coagulazione di Weltmann e la velocità di sedimentazione degli eritrociti.

Come per la prima in altro lavoro io ebbi a dimostrare, la lunghezza della banda di coagulazione è in rapporto al quoziente proteico del siero, importando l'aumento della frazione albumine uno spostamento della coagulazione verso le maggiori diluizioni e viceversa la prevalenza della frazione globuline una deviazione verso le minori diluizioni od un accorciamento della banda. I risultati ottenuti con la siero-coagulazione di Weltmann nei conigli avvelenati con fosforo stanno, eccetto qualche lieve deviazione, non evitabile in tali ricerche, a dimostrare ancora tale corrispondenza, mentre questa manca tra la Weltmann e la Takata. Inoltre le ricerche di Skouge ciò confermano non solo, ma portano anche alla constatazione che in tutte le malattie parenchimatose croniche del fegato e specie nella cirrosi la banda di coagulazione è allargata, mentre proprio in questa la T. R. è in altissima percentuale positiva.

Anche la velocità di sedimentazione è un fenomeno legato alla costituzione del plasma, ed un aumento di essa è in rapporto alla prevalenza delle quote proteiche labili (globuline e fibrinogeno), è espressione di un'aumentata labilità serica, secondo la concezione di Oettingen e Starlinger, concezione che non è in contrasto, ma è completata da quella che considera il fenomeno legato ad una diminuzione della carica elettrica negativa posseduta dagli eritrociti, come per prima da Fahraeus e poi da Linzenmeyer e Höber è stato dimostrato.

Anche per tale fenomeno le nostre ricerche sono concordanti, in quanto una corrispondenza fra aumento della frazione globuline del siero ed aumento della velocità di sedimentazione si rileva in modo quasi costante ed in genere non si nota un rapporto tra velocità di sedimentazione e reazione di Takata. Certamente si nota qualche discordanza (coniglio 7) non sempre di agevole interpretazione nella complessità dei fenomeni e dei fattori determinanti di essi, che stiamo esaminando. Nel nostro caso, se una spiegazione di tal discordanza vogliamo dare, possiamo invocare la diminuzione del fibrinogeno, talora cospicua, sotto l'intossicazione fosforica.

E concludiamo. Ora perchè la T. R. sia positiva in affezioni epatiche nelle quali si osserva un'inversione del quoziente proteico, e talora non evidente, e negativa in altre malattie in cui tale inversione è cospicua, è necessario ammettere l'intervento di altri fattori nel determinismo della reazione e legati alla lesione dell'organo con conseguente stato di ipo- e disepatia.

Lo stesso Jezler, il sostenitore primo dello squilibrio siero-proteico come fattore determinante la flocculazione nella reazione di Takata, in seguito alle

ricerche di Pangor, che ha impiegato la reazione come segno di attività della tubercolosi polmonare con esito positivo in 219 tisi floride su 262 esaminate, ha praticata la reazione su 71 tubercolosi polmonari aperte e la flocculazione è stata osservata solo in 10 casi. In questi l'esame anatomo-patologico dimostrava in 8 un reperto epatico importante (amiloidosi, degenerazione grassa, pseudo-cirrosi o cirrosi del fegato). L'autore chiama in causa nell'esito della reazione non la tubercolosi, ma la grave alterazione epatica, sia come malattia a sè stante, sia come conseguenza della malattia fondamentale. Ancora in base ad osservazioni personali e dopo le ricerche di Skouge, di Schindel, di Kallós-Deffner prospetta l'ipotesi che l'alterazione del quoziente proteico da sola non basta alla spiegazione dell'esito della reazione di Takata e che forse la causa ultima è da ricercare nel ricambio di corpi chetonici. Sono questi gli altri fattori cui indicavamo come espressione di alterazione anatomica e funzionale del fegato e che vanno considerati.

Le ricerche di Schindel dimostrano in modo non dubbio che la presenza di acidi grassi inferiori, anche in forte diluizione, possono far sì che un siero a Takata negativa diventi positivo e ricerche analoghe da noi intraprese (saranno oggetto di prossimo lavoro), completate sotto altri riguardi, confermano ancora detti risultati e ci permettono di meglio lumeggiare e comprendere il meccanismo della reazione di Takata.

D'altra parte i risultati concordanti delle ricerche sperimentali nostre dimostrano un costante parallelismo tra aumento dei corpi chetonici, specie dell'acido β-ossibutirrico, ed il risultato positivo della reazione.

Se noi adesso richiamiamo le nozioni precedentemente ricordate sull'importanza centrale del fegato nel ricambio dei corpi chetonici, ben ci possiamo rendere ragione come in tutte le forme morbose in cui l'organo è sede di alterazioni anatomiche e funzionali di una certa entità, onde non sono possibili riparazioni per l'intervento di meccanismi di compenso, si ha aumento dei corpi chetonici nel sangue, specie dell'acido β-ossibutirrico.

È tale stato di chetosi, che, ad un certo grado, come dagli esperimenti praticati risulta, condiziona l'esito positivo della T. R. La quale, così interpretata e valutata, viene ad acquistare significato di squisito reattivo nell'indagine funzionale del fegato.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato il comportamento della T. R. in conigli avvelenati con fosforo. Con determinazioni sistematiche nel sangue delle proteine totali del plasma e del siero, del quoziente a:g, dell'acetone e dell'acido diacetico, dell'acido β-ossibutirrico, della siero-coagulazione di Weltmann e della velocità di sedimentazione, è giunto alla conclusione che mentre nessun chiaro rapporto rilevasi tra le alterazioni del quadro proteico del siero e l'esito della T. R., questo appare evidente con l'aumento della chetonemia. Ricerche collaterali (Weltmann e velocità di sedimentazione) confermano tale concezione. Data la posizione centrale del fegato nel ricambio dei corpi chetonici l'A. conclude che la T. R. costituisce un mezzo d'indagine molto importante di alterazioni anatomiche e funzionali dell'organo.

BIBLIOGRAFIA.

P. Armanise. *Osservazioni sulla reazione di Takata-Ara nel liquido cefalo-rachidiano.* Rivista di neurologia, 1934, fasc. 6.

A. Biondo. *Sul valore diagnostico e prognostico della reazione di Takata-Ara nel siero di sangue dei malati di fegato.* Il Policlinico, Sez. pratica, 1934, n. 43.

H. Bon. *Insuffisance hépatique et hyperhépatie.* La Presse médicale, 1933, n. 1.

A. Cionini. *Le alterazioni del quadro proteico del siero quali indici delle condizioni funzionali del fegato nelle affezioni epatiche.* Minerva Medica, 1933, n. 19.

R. D'Alessandro. *La banda di coagulazione secondo Weltmann nelle pleuriti.* Il Policlinico, Sez. pratica, 1934.

Id. *L'esplorazione funzionale del fegato.* Giornale di Medicina Militare, 1932, n. 9.

U. De Michelis e R. Olivetti. *Rilievi sulla reazione di T.-A. nella tubercolosi polmonare in rapporto al comportamento dei proteidi serici.* Minerva Medica, 1935, n. 7.

G. Dominici e G. Oliva. *L'iperchetonemia provocata come prova funzionale del fegato,* Minerva medica, 1932, n. 10.

G. Gherardini e C. D'Ignazio. *Funzionalità epatica ed amino-aciduria provocata.* Diagnostica e tecnica di laboratorio, 1932, n. 2.

Hugonot et Sohier. *Valeur de la réaction de T.-A. comme test de l'insuffisance hépatique.* Com. Rend. Soc. Biol., 115, n. 7, 1934.

A. Jezler. *Klinische Erfahrugen mit der modifizierten Takata-reaktion.* Klin. Woch., 1934, n. 36.

M. Kerny. *La Cétogénèse.* Archives de médicine et de pharmacie militaires, 1932.

G. Lazzaro. *Reazione di T.-A. nel siero e nel liquido ascitico dei malati di fegato.* Il Policlinico, Sez. medica, 1934, n. 3.

W. Neuweiler. *Takatasche Reaktion und Schwangerschaftstoxikose.* Klin. Wochenschrift, 1934, n. 40.

F. Oefelein. *Wirkungsmechanismus der Reaktion nach Takata-Ara und ihre praktische Bedeutung als Leberfunktionsprüfung.* Ibid., 1935, n. 2.

G. Oliva e M. Pescarmona. *La reazione di T. nelle affezioni epatiche.* Minerva medica, 1933, n. 27.

L. Ponticaccia, D. Campanacci, M. Groppali. *La crasi sanguigna degli epatici e degli epatolienali.* Giorn. di Clin. medica, 1927, n. 4.

P. Rondoni. *Elementi di biochimica,* 3ª ediz. UTET, 1933, XI.

L. Schindel. *Zum Mechanismus der Reaktion nach Takata-Ara* Klin. Wochenschrift, 1934, n. 6.

L. Schindel u. E. Barth. *Die Bedeutung der T. R. für die Diagnose der Lebererkrankungen in ihrem Verhältnis zur Galaktose- und Bilirubin-Belastung.* Ibid., 1934, nn. 37 e 38.

E. Skouge. *Der Wert der T. A R. und der Koagulationsbandbestimmung bei Leberkrankheiten.* Ibid., 1933, n. 23.

C Toscano. *Sui rapporti fra chetonemia e stato funzionale del fegato.* Il Policlinico, Sez. Pratica, 1932.

Id. *Sulle variazioni della chetonemia nelle affezioni epatiche.* Ibid., 1932.

Id. *Iperchetonemia e disfunzione epatica.* Minerva medica, 1933, n. 9.

H. Ucko. *Zum Mechanismus der Reaktion nach T. A.* Klin. Wochenschrift, 1935, n. 13.

P. L. Vigada e L. Montanari. *La reazione di T. nelle malattie del fegato.* La Riforma medica, 1934, n. 6.

E Zunz. *Eléments de pharmacodynamie spéciale.* Masson et C.ie, Paris, 1932.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier — C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII — Roma, 1° Novembre 1935 - XIV — Num. 11

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
diretta dal prof. CESARE FRUGONI
Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica Medica Generale della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. C. Frugoni.

La magnesiemia nell'uomo in trattamento paratiroideo e suoi rapporti coi valori calcici e fosforici.[1]

Dott. Guido Melli
aiuto e docente.

Dott.ssa Nadejda Karadimova
assistente straniera.

Il grandissimo numero di ricerche in questi ultimi tempi comparse, relative alla fisiologia e fisiopatologia delle paratiroidi, hanno dimostrato, come funzione di gran rilievo e probabilmente fondamentale di queste ghiandole, quella di regolazione dei ricambio minerale. L'attività paratiroidea sembra investire in pieno particolarmente il metabolismo di tre elementi, calcio, fosforo e magnesio, pochissimo interferendo sul ciclo degli altri minerali dell'organismo.

Ma anche nella sezione del ricambio più cospicuamente interessata, esistono ancora notevoli lacune non solo nelle nostre conoscenze, ma anche nelle dirette osservazioni. Mentre il calcio infatti che per primo fissò su di sè l'attenzione dei ricercatori, fu fatto oggetto di indagini minuziose, complete e sistematiche, il comportamento del fosforo è già assai meno osservato, e l'andamento del metabolismo del magnesio nelle disfunzioni paratiroidee è quasi del tutto trascurato.

(*) A Melli spettano idea e direzione delle ricerche nonchè l'estensione della presente nota. Spetta a Karadimova l'esecuzione della maggior parte delle ricerche.

Non è questo del resto caso speciale della disfunzione paratiroidea: in genere il metabolismo del magnesio è assai meno studiato ed indagato di quello degli altri minerali. Ciò è dovuto in massima alla scarsezza dei valori del Mg nell'organismo in confronto agli altri minerali, ed a talune sue analogie chimiche e biologiche col calcio che fecero ritenere quest'elemento come un surrogato, se così può dirsi, del calcio stesso, sprovvisto di significato suo proprio.

Tuttavia una serie di osservazioni mentre riconfermano talune similitudini d'azione tra calcio e magnesio, anche dimostrano in modo sicuro la non sostituibilità dei due elementi, e l'assoluta indispensabilità del Mg al normale svolgersi della vita. Per non ricordare che qualche fatto di maggior rilievo, si sa che la carenza in Mg inibisce lo sviluppo di giovani ratti e perdurando a lungo, finisce per portare a morte gli animali che non si giovano di una aumentata somministrazione calcica (Leroy). A meglio differenziare l'azione dei due metalli valgano due serie di ulteriori osservazioni: secondo Yamawaki il calcio ha azione inibente sulla intossicazione magnesiaca e vale a risvegliare animali che già si trovino in narcosi da magnesio. La somministrazione di magnesio (e non di calcio) vale a prolungare di oltre il doppio la sopravvivenza di animali a dieta scorbutigena (Delbet e Palios). Ma v'ha di più: Meneghetti ha dimostrato e Richter-Quittner ha confermato, che l'introduzione perorale di Mg provoca, dopo un breve e transitorio rialzo della magnesiemia, una caduta lenta, graduale e persistente del calcio ematico; tale caduta si accompagna, secondo Meneghetti, ad un brusco e cospicuo aumento della frazione diffusibile del calcio a spese della frazione indiffusibile. E che il Mg eserciti una rilevante azione sul metabolismo del calcio, chiaramente risulta dalle osservazioni di Freudenberg e György che videro peggiorare l'affinità della sostanza preossea per il calcio, e quindi in genere rallentarsi i fenomeni di ossificazione, per un livello troppo alto della magnesiemia. Esperienze queste del massimo interesse che permettono forse di supporre un'azione genericamente inibente verso determinati legami colloidali dal Mg esercitata (Klinke), e che trovano diretto riscontro nella constatata maggiore eliminazione calcica attraverso il rene in caso di eccessiva assunzione magnesiaca (Schiff e Stransky; Magnus-Levy; Palmer e coll.; Reding e Slosse).

Questi rapporti furono da Bečka talmente valorizzati che quest'Autore sulla scorta di esperienze personali, per altro in varia guisa interpretabili, giunse tanto in là da affermare che il Mg costituisce il regolatore fisiologico del calcio. Opinione questa tuttavia che non sapremo per ora sottoscrivere.

Un complesso quindi di azioni in parte sinergiche, in parte antagoniste al calcio, che dimostrano la possibilità di reciproca sostituzione per taluni, ma non per tutti i casi (Birk).

Queste conclusioni, la già vista indiscutibile influenza del calcio sui processi di ossificazione (*), le affinità chimiche dei due elementi, e numerose considerazioni dall'uno di noi (Melli) altrove svolte e che per brevità tralasciamo, fanno considerare il gruppo metalli terrosi e fosforo, come un tutto

(*) Tale influenza può forse indirettamente risultare oltrechè dalle ricordate osservazioni, dal fatto che il Mg rappresenta l'attivatore specifico della fosfatasi (la cui attività può esaltare fino dei 3000 %), ed alla fosfatasi si vuole da taluni Autori attribuire valore preminente nella fisiologia e patologia dell'osso (Robison).

solidalmente agente, ed a priori rendono di particolare interesse lo studio di tale metallo nelle disfunzioni paratiroidee.

Tuttavia su tale argomento pochissimo è stato fatto. Cooke e così Greenwald e Gross affermano un leggero aumento di escrezione, con magnesiemia normale, dopo ablazione delle paratiroidi. Un breve e transitorio incremento della magnesiemia, precedente l'innalzarsi della calcemia, ha osservato nel cane Scholtz ed il reperto è stato confermato da Collip e Clark e così da Greenberg e Mackey (J. o. Biol. Chem. 98, 765, 1932). Infine Hammet ha osservato aumento di Mg nelle ossa di ratti paratireoprivi. I pochi dati ora riferiti rappresentano pressochè tutto quanto nella letteratura è ritrovabile su questo argomento.

Convinti dell'importanza della questione, in ricerche sistematiche nella nostra Clinica condotte sul ricambio minerale in relazione alle paratiroidi, al metabolismo del Mg, per ispirazione di Melli, dedicarono numerose ricerche Frugoni, Coppo, Pisa, Molinari, Rubegni.

Dall'insieme di queste indagini risulta con assoluta evidenza la sensibilità cospicuissima del Mg di fronte all'ormone paratiroideo, e può con sicurezza dedursene che l'alterazione del metabolismo del Mg sostiene una parte importantissima nella patogenesi delle malattie spontanee e sperimentali da disfunzione delle paratiroidi, talchè ogni indagine sulla fisiologia e fisiopatologia di queste ghiandole, che dal Mg faccia astrazione, deve di necessità riuscire monca ed incompleta.

Maggiori dettagli su questo punto non potrebbero qui trovare luogo: rimandiamo per essi oltrechè alle numerose pubblicazioni della nostra Clinica, alla monografia dell'uno di noi (Melli) di esse indagini riassuntiva.

Le ricerche che ci accingiamo ad esporre costituiscono di quelle ora accennate, un necessario complemento e vanno considerate come facenti parte del più ampio gruppo di studi nella nostra Clinica dedicati alla fisiopatologia delle paratiroidi.

La risposta della magnesiemia alla iniezione di ormone paratiroideo è pochissimo nota: abbiamo ricordato le tre osservazioni rispettivamente di Scholtz, di Collip e Clark e di Greenberg e Mackey, tutte e tre compiute sul cane; non ci è nota nessuna altra ricerca sull'argomento ed in particolare nessuna ricerca sull'uomo.

Questa indagine pertanto appariva come necessaria e particolarmente allettante. È notissimo infatti l'alto valore che nella semeiotica delle paratiroidi ha assunto (malgrado talune obiezioni teoriche) lo studio della calcemia. Ragioni di analogia, spontaneamente suggerivano di estendere le indagini alla magnesiemia, il cui comportamento nell'uomo d'altra parte apparirebbe arbitrario dedurre dalle osservazioni sul cane, del resto esse pure scarsissime.

Appunto allo studio della magnesiemia nell'uomo, sotto l'influenza dell'ormone paratiroideo, sono dedicate le presenti ricerche.

Ci valemmo di soggetti quanto più possibile normali e comunque in cui presuntivamente il ricambio minerale non presentasse alterazioni. La mattina, a digiuno, fu praticata una iniezione di ormone paratiroideo in dosi variabili da 50 a 200 Unità Collip, sempre tollerata perfettamente e senza il più piccolo disturbo.

La magnesiemia fu determinata subito prima dell'iniezione e più volte dopo di essa, a tempi variabili. Usata fu la paratiroide Richter. Per il dosag-

gio del magnesio ci valemmo della tecnica colorimetrica di Morgulis eseguita sempre in doppia copia.

I nostri risultati sono riuniti nella tabella I.

TABELLA I.

Caso n.	Paratiroide Unità	Magnesiemia mmgr. % ad ore dalla iniezione										
		0	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	10
1	50	2,1	—	—	2,9	3,1	2,7	—	—	2,1	—	—
2	50	2,4	—	2,7	2,9	2,7	—	2,2	—	—	—	—
3	100	2,3	—	2,4	2,5	2,3	—	—	2,4	—	—	—
4	100	2,3	2,3	3,0	3,7	3,9	2,9	—	—	—	—	—
5	100	2,3	—	—	3,0	3,9	2,0	—	—	—	—	—
6	100	2,7	—	2,7	2,8	3,1	—	—	—	—	—	—
7	200	2,9	2,8	3,1	4,2	3,8	2,6	—	2,4	—	—	—
8	200	2,5	2,7	2,9	—	3,1	—	2,5	—	—	2,3	—
9	200	2,4	2,5	2,6	—	4,3	—	—	—	—	2,5	—
10	200	2,4	2,3	2,6	—	5,1	—	—	—	2,5	—	—
11	200	2,9	2,8	2,7	2,9	3,0	—	—	—	—	2,7	—
12	200	2,4	—	3,2	3,7	4,7	2,8	—	—	—	—	—
13	200	3,0	—	3,1	—	3,0	—	2,9	—	—	—	—
14	200	2,7	—	—	3,1	3,8	3,1	—	2,5	—	—	—
15	200	2,3	—	2,5	—	3,9	—	2,5	—	—	—	2,4
16	200	3,1	—	3,1	—	3,5	—	—	—	3,0	—	3,1
17	200	2,9	—	3,2	—	3,7	2,6	—	—	2,7	—	—

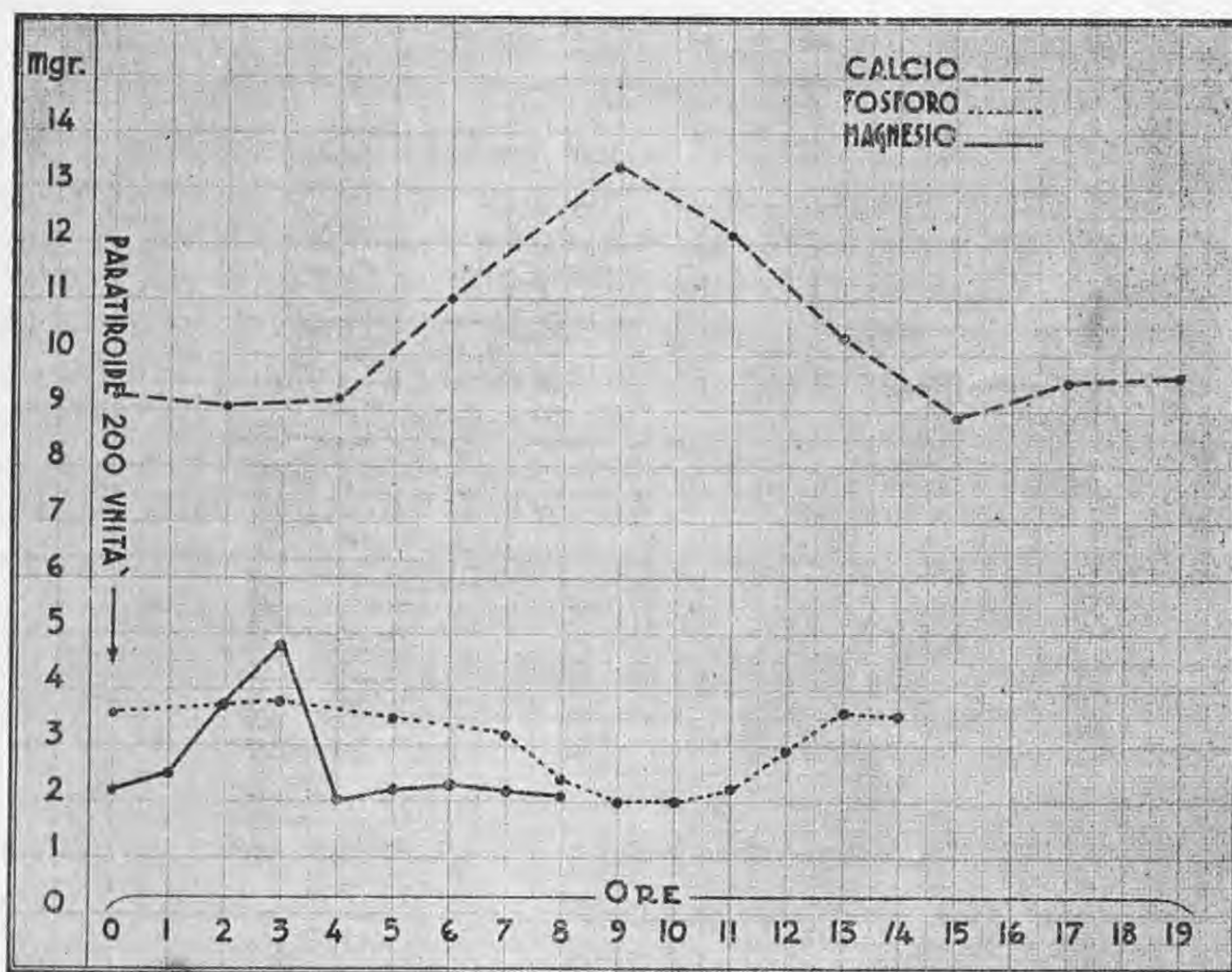
Le ricerche nostre pertanto confermano pienamente per l'uomo quanto da altri fu osservato per il cane: l'iniezione di ormone paratiroideo induce un aumento della magnesiemia che inizia tra la prima e la seconda ora, raggiunge il suo acme tra la seconda e la terza, e già all'inizio della quarta ora è ritornata a valori normali o sub-normali. Questo incremento della magnesiemia appare grossolanamente proporzionale all'entità della dose iniettata; grossolanamente chè non solo tale parallelismo non è in sè costante, ma anche talora la stessa ipermagnesiemia è assai modesta e qualche volta anche del tutto mancante.

Questa constatazione parrebbe togliere valore al reperto; tuttavia va ricordato, ed uno di noi vi ha altrove insistito, che nemmeno il comportamento della calcemia è del tutto costante e nemmeno nell'animale di elezione per questo genere di ricerche, il cane. D'onde il consiglio, quando si proceda alla titolazione secondo Collip dell'ormone paratiroideo, di eseguire sempre parecchie determinazioni su animali diversi (Melli).

Comunque la constatazione che l'azione dell'ormone paratiroideo colpisce cronologicamente prima il Mg e dopo il calcio, si presentava singolarmente interessante specie ricordando le esperienze di Meneghetti e altri, prima

esposte, e l'opinione di Bečka che il Mg costituisca il regolatore fisiologico del calcio. Va infatti notato che se correntemente si afferma essere il calcio l'elemento prima colpito dall'azione delle paratiroidi e forse anzi il solo direttamente colpito, dovendosi le alterazioni risentite a carico di altri organi considerare come la conseguenza del perturbato metabolismo calcico, non mancano opinioni con essa contrastanti. Così Gross pensa che l'elemento primitivamente interessato sia non il calcio, ma bensì il fosforo e d'altra parte Hammet e così Bečka tendono a maggiormente valorizzare il ruolo del magnesio e a conclusioni analoghe sembrano indurre anche taluni reperti della nostra Clinica.

Questi concetti parrebbero avvalorati, lo ripetiamo, dalla osservazione di una precedenza cronologica evidente delle perturbazioni ematiche del magnesio in confronto a quelle di ogni altro elemento.

Ma ad affermare con più sicurezza questo punto si dimostravano indispensabili analisi contemporanee del comportamento non solo del magnesio, ma anche del calcio e del fosforo. Va notato infatti che se tale comportamento è chiaramente dimostrato per l'animale su cui questo dato fu più largamente studiato, il cane, non così può dirsi per l'uomo. I diversi AA. danno per l'acme dell'ipercalcemia e così per il suo inizio, dati orari profondamente diversi.

Necessario d'altra parte nel medesimo ordine di idee appariva lo studiare comparativamente negli stessi individui, il comportamento dei singoli minerali plasmatici, onde controllare la maggiore o minore costanza dell'uno in confronto dell'altro elemento ed anche nel tempo stesso avere un diretto criterio sull'attività della preparazione usata, se non in via generica (chè all'inizio delle ricerche ne fu stabilito il titolo sul cane) in via specifica nel singolo caso.

Per questa seconda indagine che è riassunta nella tabella II, ci va-

TABELLA II.

Caso	I mmgr. %			II mmgr. %			III mmgr. %			IV mmgr. %			V mmgr %			VI mmgr. %		
Prelevamento ad ore dalla iniezione (paratiroide 200 Unità)	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg
0	9,1	3,6	2,2	9,5	4,0	2,4	9,7	3,9	2,9	10,2	3,5	2,3	9,9	3,2	2,5	8,9	3,6	2,2
1	—	—	2,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,6
2	9,1	3,7	3,6	9,6	—	2,8	9,6	4,0	2,9	10,0	—	3,8	—	3,7	3,9	—	—	3,6
3	—	—	5,0	—	—	4,2	—	—	3,0	—	3,8	4,9	—	—	4,7	—	3,7	5,0
4	9,0	—	2,0	9,8	—	—	9,4	—	3,0	10,1	—	2,1	10,0	—	—	—	—	2,5
5	—	—	—	—	3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	3,4	2,2	—	—	—
6	11,0	—	—	12,5	—	2,4	10,4	—	—	—	—	—	11,1	—	—	10,8	—	—
7		3,7	—	—	3,5	—	—	—	—	—	—	—	—	3,0	2,[illegible]	—	3,1	—
8	—	—	—	—	—	—	—	2,6	—	—	2,5	2,2	—	—	—	—	—	—
9	13,2	2,4	—	13,9	2,9	—	12,9	—	—	11,7	—	—	13,0	2,1	—	11,0	—	—
10	—	—		—	—	—	—	2,7	—	—	2,4	—	—	—	—	—	—	—
11	—	2,8	—	12,8	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—	9,5	2,4	2,4
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,1	—	—	—	—	—	—	—
13	—	3,6	—	—	—	—	10,2	—	—	10,9	—	—	10,0	3,5	—	—	3,6	—
14	—	—	—	—	—	—	—	3,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	9,2	—	—	9,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
17	—	—	—	—	—	—	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	8,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		9,8	—	—	—	—	—

lemmo del metodo di Melli per il dosaggio del calcio, di quello di Briggs per il fosforo. Vorremmo far notare che è questa, a nostra nozione, la prima indagine sistematica, condotta ora per ora, che osservi l'andamento dei tre elementi maggiormente colpiti.

Più chiaramente che dalle cifre più su riportate l'andamento medio del fenomeno e praticamente l'intero succo delle ricerche nostre sono visibili nella grafica annessa che riassume in sè taluni dei risultati più tipici.

I fatti sono di per sè così chiari che non richiedono che brevissimi commenti. Delle modificazioni dei valori dei tre elementi, sono quelle del calcio che presentano la maggior costanza: costanza tuttavia non assoluta nè in via qualitativa, nè quantitativa. Il fosforo viceversa si trova all'estremo opposto della scala, dimostrandosi la risposta di questo elemento altrettanto incostante e scarsissimamente proporzionale all'entità della dose usata. Il Mg occupa da questo punto di vista una posizione intermedia, ma il suo comportamento è assai più vicino a quello del Ca che non del P. Va anzi notato che di regola i due dati (ipermagnesiemia ed ipercalcemia) esattamente concordano, non solo qualitativamente ma anche in via quantitativa.

Tuttavia non sempre le cose vanno così: particolarmente notevole il caso 3° della II tabella in cui malgrado la totale assenza della risposta del Mg, la curva ipercalcemica si ebbe come di consueto.

È questo un dato che merita di essere sottolineato. Infatti abbiamo già visto come la precedenza delle alterazioni del Mg nel sangue circolante, potessero legittimare il sospetto che le paratiroidi primitivamente e direttamente venissero ad agire su questo elemento, ogni altra perturbazione minerale conseguendo ad essa. Questo caso contraddice evidentemente a tale modo di vedere, se anche per essere unico e per non potersi pertanto escludere la possibilità di errori di qualsivoglia natura, non sia possibile trarre alcuna conclusione definitiva.

Ma non è solo questo dato che ci rende dubitosi di fronte ad una affermazione di questo genere: abbiamo già visto dalle esperienze di Meneghetti, come all'aumento del Mg nel sangue, ottenuto per iniezione di un sale di questo metallo, segua non già un aumento bensì una diminuzione della calcemia.

In questo ravvicinamento merita di essere sottolineato che in entrambi le condizioni sperimentali, le perturbazioni ematiche del Mg si dimostrano assai transitorie e ad esse solo più tardi sussegue una alterazione calcica. Ma il fatto che la curva calcica sia nei due casi inversa, non può a meno di pesare qualche poco sulla supposta dipendenza del metabolismo del Ca da quello del Mg, benchè non si possa disconoscere che per quanto in tutti e due i casi si passi attraverso una ipermagnesiemia, delle alterazioni del metabolismo di questo elemento sono certamente assai diverse quelle conseguenti all'introduzione di un ormone che agisce sul deposito minerale non solo ematico, ma anche e precipuamente di tutti i tessuti, da quelle provocate dalla semplice introduzione parenterale di un eccesso di un sale magnesiaco.

Infine ancora va considerata la scarsa proporzionalità dei singoli spostamenti ematici, e la relativa indipendenza di essi valori dalla entità della dose di ormone usata.

In complesso noi ci sentiamo di affermare con assoluta sicurezza che l'ormone paratiroideo influisce sul metabolismo del magnesio in modo non meno cospicuo e manifesto che sul metabolismo del calcio, e riteniamo altrettanto sicuro che le perturbazioni del magnesio pesino sul quadro clinico

o sperimentale non meno di quelle del calcio. Non ci pare viceversa possa con sicurezza distinguersi, allo stato attuale delle conoscenze, se l'ormone paratiroideo colpisca primitivamente un solo elemento minerale la cui perturbazione trascini al suo seguito altri elementi, o se direttamente e contemporaneamente interferisca sul metabolismo del Ca, P e Mg, che debbono quindi essere considerati alla stessa stregua ed al medesimo titolo.

A noi sembra al momento attuale più giusto e più consono alle conoscenze nostre odierne, considerare i metalli alcalini ed il fosforo come un tutto unico, come un complesso funzionalmente inscindibile, alla cui regolazione unitariamente intesa presiedono, momento di alto rilievo se non unico, le paratiroidi.

Conclusioni.

È stato per la prima volta studiato il comportamento della magnesiemia nell'uomo al seguito di trattamento paratiroideo. Sono come ricerche complementari indagate sistematicamente, le curve della calcemia e fosforemia. Da queste indagini risulta:

1) All'iniezione di ormone paratiroideo consegue un rialzo della magnesiemia, assai fugace, ma cospicuo e chiaramente apprezzabile, che si inizia di regola già alla prima ora, raggiunge il suo massimo verso la terza ed è ritornato alla norma già alla quarta ora.

2) L'ipercalcemia da ormone paratiroideo si inizia verso la quarta-quinta ora, raggiunge il suo massimo verso la nona e si ha il ritorno alla norma verso la 14ª ora. Nell'uomo, quindi, la risposta ipercalcemica è alquanto più precoce che nella maggior parte degli animali da esperimento e specie nel cane.

3) La fosforemia si comporta in modo meno costante, iniziando la diminuzione di questo elemento verso la 7ª ora, raggiungendosi il più basso punto della sua discesa tra la 9ª e la 10ª ora, ed il ritorno alla norma avendosi verso la 13ª-14ª ora.

4) Dei tre elementi quello che presenta maggior costanza nella risposta è indubbiamente il calcio; il comportamento del fosforo è invece assai più irregolare; il magnesio in quanto a regolarità di risposta di ben poco si discosta dal calcio.

5) È impossibile in base ai dati accertati affermare che solo l'uno piuttosto che l'altro elemento sia primitivamente colpito dall'azione paratiroidea, gli altri minerali essendo solo attratti nell'orbita dalla perturbazione dell'elemento principale. È viceversa più giusto considerare metalli terrosi e fosforo come un tutto funzionalmente inscindibile sul quale in blocco viene ad esercitarsi l'azione delle paratiroidi. In questo insieme sarebbe del tutto ingiustificato attribuire un valore preminente all'uno piuttosto che all'altro elemento, e tutto fa ritenere che nelle disfunzioni paratiroidee immancabile sia anche una profonda alterazione del metabolismo del magnesio e che ciò pesi fortemente nel delineare il quadro morboso clinico o sperimentale.

Per la Bibliografia si veda: Melli: *Il metabolismo minerale in rapporto alla funzione paratiroidea.* Pozzi, ed., Roma, 1935.

II.

1ª Clinica Medica dell'Università di Vienna
Direttore: Prof. Dott. Eppinger.

Sezione Medica dell'« Alterversorgunsheim » della Città di Vienna.
Direttore: Prof. Dr. A. Müller Deham.

Ricerche sulla lipemia nella magrezza endogena.

Dott. Gaetano Borruso
docente di Pat. Spec. Medica nella R. Università di Roma.

L'esistenza di un aumento del metabolismo generale nella magrezza endogena fu già indicata da Magnus Levy, ma questa supposizione, che appare a priori evidentemente giusta, ha avuto la sua conferma solo in uno scarso numero di casi.

Le numerose ricerche sul metabolismo basale, sull'azione specifica dinamica degli alimenti, sul calcolo del consumo di O_2 durante il lavoro, sia nella obesità, che nella magrezza endogena, spesso non hanno dato i risultati che logicamente si potevano attendere.

La maggior parte degli autori (Lichtwitz, Thannhauser, Bergmann, Kugelmann, ecc.) è oggi concorde nell'ammettere che la speranza di cogliere l'essenza sia dell'obesità che della magrezza endogena in base al comportamento del ricambio gassoso non si è avverata. Proprio nella forma più spiccata di magrezza endogena, la cachessia ipofisaria, il metabolismo basale è abbassato e d'altra parte nell'obesità si riscontrano casi con metabolismo normale o perfino aumentato (Lauter, Jiménez Diaz, ecc.).

Un metabolismo basale aumentato non si riscontra di regola che nella magrezza tireogena; d'altra parte Lichtwitz fa notare che nel mixedematoso con forte diminuzione del ricambio gassoso l'accumulo di grasso è scarso.

Va inoltre ricordato che le condizioni in cui viene studiato il metabolismo basale non corrispondono a quelle dell'uomo nello svolgimento della sua attività; l'attività muscolare e forse anche le agitazioni psichiche portano ad un aumento del metabolismo al di sopra dei limiti, che siamo abituati a considerare come normali; ma quanto al grado e al procedere di aumenti così condizionati non abbiamo conoscenze sufficienti (Lichtwitz). (Vedi appresso).

Thannhauser pensa che nel corso dei processi di ossidazione si possono

distinguere due diverse regolazioni; una spetta alla tiroide e regola l'altezza delle combustioni nell'uomo a digiuno e in condizioni di riposo; la seconda sarebbe rappresentata dagli stimoli umorali dell'ipofisi e delle ghiandole genitali, che determinano un aumento temporaneo e passeggero della secrezione tireoidea ed agiscono sulla regolazione dell'altezza del metabolismo nel lavoro.

Ma i dati della letteratura sul metabolismo durante un lavoro dosato sono ancora scarsi. Bernhardt osservò negli obesi dopo un lavoro leggero o di media intensità una fase negativa nel comportamento del ricambio gassoso; Kestner, Rey, Zondeck hanno potuto osservare una caratteristica e spiccata deviazione dalla norma del metabolismo durante l'attività; Kestner, Bernhardt ecc. indicano come propria dell'obesità endogena una diminuzione dell'azione specifico-dinamica degli alimenti; però nella magrezza endogena i valori dell'azione specifico-dinamica degli alimenti possono raggiungere i limiti superiori della norma, ma non mai cifre nettamente patologiche (Thannhauser), sebbene in media risulta nei magri dall'esame delle curve di Wang Ce-Cu-Strouse e Saunders un aumento dell'azione specifico-dinamica.

L'azione dei vari increti sul metabolismo si lascia chiaramente vedere solo per quanto concerne l'ormone tiroideo; sull'azione dei preparati di ipofisi anteriore si hanno nella letteratura risultati molto diversi: Magnus Levy con un preparato di ghiandola totale non ha trovato nessun mutamento del ricambio gassoso, Bernstein e Falta trovarono una diminuzione del metabolismo basale e un aumento del quoziente respiratorio, Kestner un aumento dell'azione specifico-dinamica degli alimenti (preparato usato praephyson), Liebensny, con preparati d'ipofisi anteriore, un aumento dell'azione specifico-dinamica delle albumine, che va generalmente insieme con un innalzamento del metabolismo basale.

La non concordanza di questi risultati non può indurci a rinunciare alle solide nozioni forniteci dalla esperienza clinica sulla influenza dell'ipofisi nel ricambio dei grassi e da un vasto materiale di osservazioni sperimentali condotte secondo altri indirizzi.

Raab potè dimostrare l'esistenza di una sostanza attiva sul ricambio dei grassi (*lipoitrin*) presente in estratti acquosi del lobo anteriore (Raab e Kerschbaum) ma anche contenuta in grande quantità nei preparati d'ipofisi posteriore, probabilmente perchè nel passaggio dall'ipofisi anteriore al cervello intermedio essa viene concentrata in più alta quantità nell'ipofisi posteriore.

Il lipoitrin agisce diminuendo il contenuto dei grassi neutri nel sangue (mentre la colesterina resta immutata); d'altra parte sotto l'azione di preparati ipofisari è stato notato un aumento dei grassi nel fegato (Coope e Chamberlain con preparati d'ipofisi post. Oshima, Steppuhn, Timofejewa e Ljubowzowa, ecc.). Perciò si può concludere che il lipoitrin agisce diminuendo il contenuto di grassi nel sangue ed aumentandone l'assorbimento nel fegato; nel fegato esso prepara la distruzione dei grassi che è probabilmente condotta a termine sotto l'influenza dell'« ormone del ricambio dei grassi » di Anselmino e Hoffmann, Orophysin di Magistris che esplica la sua azione aumentando il contenuto dei corpi chetogeni nel sangue (Anselmino e Hoffmann, Magistris, Leiner, ecc.).

L'iniezione nei ventricoli laterali e nel terzo ventricolo di piccole dosi di lipoitrin ha un effetto così forte come non si osserva mai in seguito a iniezioni sottocutanee anche con grandi dosi (Raab). La sua azione manca dopo lesioni meccaniche nella regione del tuber cinereum, dopo sezione all'altezza del midollo cervicale, dopo il taglio degli splancnici; analogamente manca sotto l'azione di antipiretici con punto di attacco centrale (antipirina, acido acetilsalicilico, piramidone) e dopo avvelenamento del fegato con fosforo (Raab).

Inoltre Wertheimer dimostrò che dopo sezione del midollo all'altezza della 6ª-7ª cervicale si osserva la completa mancanza dell'accumulo di grasso nel fegato, che in condizioni normali avviene per azione della fluorizina.

Concludendo si può dire che l'azione del lipoitrin consiste essenzialmente nel diminuire il contenuto dei grassi neutri nel sangue circolante e nel permetterne un maggiore assorbimento da parte del fegato; perchè essa si esplichi è necessaria l'integrità della regolazione nervosa (centro del ricambio dei grassi nella regione del tuber cinereum; le vie decorrono nel midollo allungato, midollo cervicale fino all'altezza della 6ª-7ª C., lungo i nervi splancnici).

Nella difficoltà di poter trarre risultati conclusivi in base al comportamento del ricambio gassoso nella magrezza endogena mi è sembrato interessante esaminare l'azione del lipoitrin sui grassi nel sangue circolante in casi di magrezza endogena nella speranza di potere ottenere dei risultati che fornissero qualche chiarimento al problema patogenetico di essa.

Sono partito dall'idea di poter dedurre dall'azione del lipoitrin sui grassi del sangue un criterio sulla capacità di reazione dei centri nervosi all'adeguato stimolo lipoitrinico; ho perciò studiato l'azione del lipoitrin sulla curva lipemica in vari casi di magrezza endogena.

Raab potè dimostrare che sotto l'azione del lipoitrin la curva lipemica normale viene appianata o invertita.

Ho creduto più sicuro e di maggiore interesse lo studio dell'azione del lipoitrin sulla curva lipemica alimentare (dopo carico con 100 gr. di olio di olivo) anzichè il semplice esame dell'azione del lipoitrin sul contenuto dei grassi nel sangue nell'uomo a digiuno, sia perchè in tal modo si è al sicuro contro l'obbiezione che si tratti solo di oscillazioni del contenuto dei grassi quali si osservano anche normalmente (Raab, Bufano), sia perchè anche lo studio del comportamento della curva lipemica di per sè può fornirci eventualmente qualche dato degno di rilievo.

*
* *

Thannhauser, rinunciando a trarre un criterio conduttore e discriminativo delle varie forme di magrezza endogena in base al comportamento del ricambio gassoso, propone, come già precedentemente per l'obesità, una classificazione clinica che tiene conto essenzialmente della diversa distribuzione regionale del grasso nella magrezza costituzionale. Egli distingue:

1) *Magrezza con sintomi tireogeni.* — In essa il grasso è scomparso proporzionalmente in tutte le parti del corpo; il metabolismo basale è di regola aumentato. Una speciale menzione merita qui un gruppo di magri con pochi o nessun sintomo di ipertireosi, appetito molto aumentato e ciò mal-

grado nessuna tendenza all'accumulo di grasso; in questi casi l'aumentato metabolismo basale ha evidentemente grande importanza diagnostica.

2) *Magri con sintomi surrenali.* — In essi il metabolismo basale è o abbassato (M. di Addison) o normale. In questo gruppo rientrano anche casi con sintomi surrenali e ipergenitali.

3) *Magri con sintomi ipofisari.* — Costituiscono la maggior parte dei magri endogeni; in essi la mancanza spiccatissima del grasso alla superficie interna delle coscie costituisce un carattere peculiare. Il metabolismo basale è di regola abbassato.

Rientrano in questo gruppo sia soggetti con sintomi di gigantismo ipofisario e funzioni sessuali intatte, sia soggetti con disturbi anche a carico della sfera genitale; i casi descritti da Rey come stadio iniziale della malattia di Simonds, naturalmente la malattia di Simonds e la sclerosi pluriglandolare di Falta (sintomatologicamente identici) e in parte i casi descritti da Zondek come magrezza ipofisario-cerebrale.

4) *Magrezza cerebrale.* — Essenzialmente rappresentata dalle rare forme post-encefalitiche.

In questa classificazione, come si vede, vengono presi in considerazione sopratutto i casi che presentano sintomi endocrini; Grafe in una classificazione anche più comprensiva distingue:

1) *Magrezza per anoressia primaria non endocrina.* — In questo gruppo, caratterizzato da Falta, rientrano, secondo Grafe, il più gran numero di casi di magrezza; si tratta di individui che presentano per lo più il tipo dell'abito astenico di Still e che per tutta la vita hanno uno stimolo al nutrimento abnormemente piccolo, una specie di ipoestesia alla fame, che rappresenta il contrario del disturbo dell'appetito che si osserva in alcuni obesi: l'iperappetenza (Bergmann).

Sono esclusi naturalmente da questo gruppo i casi di magrezza in cui la mancanza di appetito è legata a cause organiche e psichiche.

2) *Magrezza endocrina* (v. sopra classificazione di Thannhauser).

3) *Magrezza primaria neurogena e muscolare.*

4) *Magrezza costituzionale a genesi non chiara.*

Sono compresi in questo gruppo un gran numero di individui, che, malgrado la completa salute, l'appetito e la presa di alimenti ipernormale, spiccano per la loro magrezza. Si tratta dunque essenzialmente di un alterato rapporto tra presa alimentare e peso, che si presenta per lo più a carattere ereditario e costituzionale.

Il metabolismo basale è normale (Grafe, Plaut, Lauter); circa l'azione specifico-dinamica degli alimenti i risultati non sono concordi; mentre Plaut in tre casi trovò un sicuro aumento, Lauter in due un comportamento del tutto normale. In media però l'azione specifico-dinamica nei magri sembra più grande del normale (Wang Che Chu, Strauss e Saunders).

Bergmann pensa che in questi soggetti, con appetito conservato, metabolismo basale inalterato, si tratti di una tendenza dei tessuti che vengono disturbati da influenze ormonali e centrali senza che sia modificato il metabolismo basale e il comportamento verso l'azione specifico-dinamica degli alimenti, ecc.

Una parte rilevante dei casi da me esaminati presenta i sintomi della cosidetta cachessia senile primaria (uso indifferentemente il termine caches-

sia e marasma sebbene nel concetto di cachessia, in contrapposto a quello di marasma, sia implicita l'ammissione di una aumentata distruzione di albumine per causa tossica, ma in seguito nell'uso corrente le due espressioni sono state usate indifferentemente).

Si tratta di soggetti di età avanzata in cui più o meno rapidamente si stabilì una spiccata magrezza, rimasta poi per lo più pressochè stazionaria e che, all'infuori delle affezioni croniche proprie dell'età (arteriosclerosi, enfisema polmonare, bronchite cronica, ecc.), non presentavano altri speciali sintomi morbosi.

In tutti, attraverso accurate indagini e un lungo periodo di osservazione, fu potuto escludere l'esistenza di processi morbosi a carattere cachetizzante (tumori maligni, tubercolosi, ecc.).

Recentemente Müller Deham ha richiamato l'attenzione su questa forma morbosa caratteristica della vecchiaia.

All'autopsia nei casi da lui osservati fu riscontrata una atrofia di alto grado di tutti gli organi e specialmente delle ghiandole a secrezione interna (Erdheim).

Questa malattia che non è da confondersi con la sclerosi pluriglandolare e con la malattia di Simonds è presumibilmente da riportarsi, secondo Müller Deham a disturbi cerebrali (centri diencefalici del ricambio).

Tuttavia il concetto di cachessia senile come stato essenziale è stato sottoposto ad un esame critico. Curschmann fa notare che, a prescindere dalle malattie a carattere più maligno (tumori, tubercolosi), vi è un gran numero di processi morbosi endogeni ed esogeni particolari della vecchiaia ai quali l'organismo reagisce in una maniera a lui peculiare, cioè con debilitazione e cachessia spesso a sviluppo molto rapido. Questo scompenso anatomico e funzionale di fronte a processi morbosi quali bronchiti, broncopolmoniti croniche, insufficienze cardiache croniche, disturbi cronici del tubo gastroenterico, ecc., è da considerarsi in perfetta analogia a quei processi che instaurano il quadro della più profonda cachessia nel lattante. Perciò egli considera la cosidetta cachessia senile non come una malattia « sui generis », ma come una tipica reazione dell'organismo senile a condizioni morbose diverse. Curschmann stesso però riconosce l'esistenza di un gruppo di casi, per altro assai rari, rappresentato da soggetti di età avanzata o avanzatissima i quali vanno a morte senza nessun peculiare processo morboso e in cui all'autopsia si trova solo una atrofia generalizzata e rilevante degli organi più importanti (apparato circolatorio, sistema nervoso, ghiandole endocrine). Solo a questi casi si dovrebbe, secondo Curschmann, strettamente limitare la denominazione di cachessia senile; affermazione questa che mi sembra troppo recisa ed esclusiva. Infatti anche nei soggetti cachettici, che presentano inoltre le malattie croniche comuni nella vecchiaia, è naturale ammettere che debba esservi qualche cosa di peculiare che determini quella forma speciale di reazione che porta ad una estrema magrezza, giacchè solo una piccola parte di vecchi affetti da arteriosclerosi, bronchiti croniche, insufficienze cardiache croniche, ecc., va incontro alla cachessia.

Curschmann stesso considera ancora non ben definito quali siano le alterate funzioni che conducono a questo modo di « reazione anormale »; ma ritiene unilaterale una interpretazione nervosa vegetativa, perchè questa non tiene sufficientemente conto della importanza delle « alterazioni a tipo atrofico

sclerotico di tutti gli organi nel variare le reattività dell'organismo senile ».

Ma se senza dubbio non si deve trascurare l'importanza di tutte le alterazioni regressive della vecchiaia, non ci si può sottrarre all'idea suggestiva che una parte assai importante debba spettare ad alterazioni della regolazione neuro-vegetativa.

Le ricerche di S. Hirsch e di F. H. Lewy hanno mostrato l'importanza che nel processo della senescenza in genere hanno le alterazioni di quelle parti dell'encefalo ove sono i centri del sistema nervoso vegetativo del ricambio e anche dei meccanismi di regolazione della statica e del movimento.

Curschmann conviene che queste teorie sulla senescenza che si possono chiamare « centrali » hanno, da un punto di vista teorico, molti argomenti a loro favore, ma che non hanno finora un sufficiente appoggio in ricerche anatomiche e che, anche da un punto di vista clinico e fisiopatologico, a prescindere da particolari alterazioni della statica e dei movimenti (nel senso di turbe pallido-striate) « il complesso sintomatico delle malattie della regione subtalamica e del corpo striato ha somiglianze piccole e piuttosto esteriori con le manifestazioni proprie della vecchiaia ». Egli ritiene pertanto che dovrà essere compito degli istologi dedicare particolare attenzione alle regioni diencefaliche e ai nuclei della base e alle degenerazioni quivi più comuni, nello studio dei casi non complicati di cachessia senile. (Per le questioni riguardanti la senescenza in genere qui appena accennate vedi Levi-Pepere, Viale, Fisiopatol. della vecchiaia).

Mi sembra che lo studio dell'azione del Lipoitrin sui grassi del sangue in soggetti di età avanzata, sia normali che con sintomi di cachessia senile, può rappresentare un buon mezzo di indagine sulla capacità di reazione dei centri vegetativi della regione diencefalica. Perciò credo che le seguenti ricerche condotte in vecchi di peso normale, che per lo più presentavano le comuni affezioni della vecchiaia, abbiano un interesse particolare come mezzo di valutazione della capacità funzionale del centro vegetativo del ricambio dei grassi nella vecchiaia, oltre che essere necessarie come ricerche di controllo.

Ricerche di controllo.

Sono stati esaminati 6 soggetti di età avanzata di peso normale (età tra i 70 e i 78 anni); come risulta dalle note cliniche annesse alla tabella I la maggior parte di essi presentava sintomi di arteriosclerosi, enfisema polmonare, insufficienza cardiaca, bronchite cronica, ecc. (dal punto di vista cardiaco nel periodo in cui i pazienti furono esaminati erano discretamente compensati) (1). Poichè le stesse affezioni erano presenti nella maggior parte dei casi di cachessia senile che ho successivamente esaminato ritengo che questi soggetti di peso normale possono essere utilizzati come controlli.

Ai soggetti in esame fu somministrata la sera precedente alla indagine un pasto privo di idrati di carbonio; al mattino furono tenuti a digiuno, determinato il contenuto di grassi nel sangue a digiuno; successivamente furono dati loro 100 gr. di olio di olivo per os. (marca Marschano) e determinato di ora in ora per 4 ore il tasso dei grassi nel sangue.

In una successiva ricerca, tenendo i soggetti nelle stesse condizioni, fu

(1) Tutti i pazienti esaminati erano apirettici.

loro somministrato oltre che il carico di 100 gr. di olio di oliva una iniezione sottocutanea di Pituisan Sanabo (25 U.) (2). Perciò per ciascun caso esiste come controllo una prima curva lipemica.

Le determinazioni sono state eseguite col micro metodo di Bang (frazione etere-petrolio, dosaggio: grassi neutri, colesterina libera). In ciascun caso i valori riportati sono dati dalla media di 4 determinazioni per la cifra del primo valore a digiuno, di 3 determinazioni per le cifre dei valori successivi su campioni di sangue prelevati di ora in ora (in tutto per ciascuna curva 16 determinazioni).

Risulta evidente dall'esame di questi 6 soggetti che in tutti si è avuta una netta ascensione dei valori della lipemia dopo ingestione di 100 gr. di olio e una spiccata diminuzione di questi valori con appianamento e in alcuni casi inversione della curva lipemica per azione della iniezione di Pituisan.

I valori della lipemia a digiuno oscillano tra un valore minimo di 43 milligrammi % e un massimo di 128 milligrammi %; valore medio 81 milligrammi %. (Per lo studio dei lipidi nel sangue nella vecchiaia vedi Puxeddu); l'aumento dei grassi nel sangue dopo ingestione di olio nella prima curva lipemica è compreso tra un valore minimo di 22 milligrammi % ed uno massimo di 134 milligrammi % in 4 ore; aumento medio 71 milligrammi %.

Nelle curve ottenute dopo ingestione di olio e iniezione di Pituisan si ha un abbassamento fino alla inversione della curva lipemica; i valori sono compresi tra un aumento massimo di 79 milligrammi % dal livello iniziale in 4 ore nel caso in cui si era avuto corrispondentemente nella ricerca di controllo l'aumento eccezionale di 134 milligrammi % ed una diminuzione massima ed eccezionale di 42 milligrammi dal livello iniziale corrispondentemente al caso in cui si ebbe la più piccola ascensione della curva lipemica di controllo (22 milligr. %). Le differenze tra le somme delle due curve sono comprese tra una differenza minima di 34 milligrammi % ed una massima di 62 milligrammi %; in media una diminuzione di 57 milligrammi % dopo iniezione di Pituisan.

Se si paragonano questi risultati con quelli ottenuti da Raab in soggetti normali di età media si vede che non vi è differenza apprezzabile nè nel contenuto di grasso al digiuno, nè nell'aumento in seguito alla ingestione di olio, nè nel decorso della curva; però nei casi da me esaminati l'azione del lipoitrin si mostra leggermente, ma chiaramente più marcata (differenza tra le due curve 49 milligrammi % in soggetti normali di età media (Raab); 57 milligrammi % nei casi qui esaminati).

Questa differenza può far pensare ad un tipo di reazione di ipersensibilità simpatica nella vecchiaia.

Lo studio delle reazioni del sistema nervoso vegetativo nella vecchiaia non ha dato risultati molto concordi; mentre Schlesinger trovò una iposensibilità alla adrenalina, Dresel crede al contrario ad una simpaticotonia; Lasch e Müller Deham, che più recentemente hanno studiato le funzioni del sistema nervoso vegetativo nella vecchiaia, hanno visto che in questa si pos-

(2) È stato usato questo preparato che si trova facilmente in commercio sia perchè ha un elevato contenuto di lipoitrin, sia perchè la maggior parte delle ricerche sul lipoitrin sono state eseguite servendosi di detto preparato.

TABELLA I.

Numero	Sesso	Età	Gr. a Dig. (fraz. eterpetr.		Ore di ricerca				Somma delle diff. dal liv. iniz	Differenza tra le due somme	*Note cliniche*
					1	2	3	4			
1	fem.	74	0.056	Olio cc. 100	0.050	0.074	0.060	0.077	+ 0.036	— 0.062	Bronchite cronica. Enfisema polm. insuff. cardiaca (attualmente compensata).
1ª	»	»	0.063	» » 100 + Pit. U. 25	0.066	0.063	0.047	0.050	— 0.026		
2	masch.	76	0.110	Olio cc. 100	0.110	0.119	0.136	0.156	+ 0.081	— 0.034	Nevralgia sciatica.
2ª	»	»	0.102	» » 100 + Pit. U. 25	0.105	0.119	0.134	0.097	+ 0.047		
3	fem.	70	0.064	Olio cc. 100	0.075	0.084	0.070	0.067	+ 0.040	— 0.059	Spondilartrosi. Cifosi. Enfisema polm. pleurite ades.
3ª	»	»	0.095	» » 100 + Pit. U. 25	0.098	0.099	0.092	0.072	— 0.019		
4	»	78	0.097	Olio cc. 100	0.086	0.097	0.092	0.135	+ 0 022	— 0.064	Artrosis deformans. Status post. fract. femoris d. Enfisema polm insuff. cardiaca (attualmente compensata).
4ª	»	»	0.128	» » 100 + Pit. U. 25	0.127	0.141	0.107	0.095	— 0.042		
5	»	72	0.062	Olio cc. 100	0.077	0.102	0.068	0.105	+ 0.104	— 0.059	Ipertonia. Ipertrofia cardiaca. Enfisema polm. Bronchite cronica.
5ª	»	»	0.098	» » 100 + Pit. U. 25	0.115	0.076	0.117	0.139	+ 0.045		
6	»	78	0.043	Olio cc. 100	0.065	0.095	0.085	0.061	+ 0.134	— 0.065	Enf sema polm.
6ª	»	»	0.055	» » 100 + Pit U. 25	0.078	0.070	0.095	0.056	+ 0.079		

sono riscontrare tutti i tipi di reazione da ipersensibilità simpatica e iposensibilità vagale fino ad un comportamento contrario (vagotonia).

Risulta, come particolare caratteristica della vecchiaia, una rapidità di azione dell'adrenalina per cui si ha un diminuito effetto nel tempo, ma non una diminuita sensibilità simpatica; anzi in molti casi si osserva ipersensibilità simpatica.

Conservata sensibilità vagale e diminuito effetto nel tempo dell'azione del simpatico condizionano secondo Lasch e Müller-Deham, una prevalenza del sistema vagale nella vecchiaia.

Nei casi qui riportati, in cui le ricerche sono state condotte per altro scopo, non si può avere una idea della rapidità di azione e paragonare questi risultati con quelli di Lasch e Müller Deham, perchè la via della iniezione è stata non la endovenosa ma la sotto cutanea e si è quindi variamente disturbati dal tempo di assorbimento.

Poichè è stato dimostrato che il lipoitrin è una sostanza simpaticotropa (mancato effetto del lipoitrin dopo sezione degli splancnici o paralisi del simpatico con ergotamina), è possibile che in questi casi si riscontri l'espressione di una ipersensibilità simpatica, mentre, dato il modo di introduzione del preparato, non è possibile avere dei criteri sulla rapidità e fugacità di azione di esso. Ma ad ogni modo mi sembra che i risultati ottenuti indichino una condizione di maggiore reattività dei centri diencefalici; probabilmente in soggetti per lo più arteriosclerotici i disturbi trofici e nutritivi della regione diencefalica determinano uno stato di maggiore eccitabilità dei centri vegetativi e quindi una più intensa risposta allo stimolo lipoitrinico.

Concludendo si può dire:

Il livello dei grassi nel sangue a digiuno si presenta in soggetti vecchi di peso normale, senza speciali malattie, che possano presumibilmente agire su di esso, intorno agli stessi valori riscontrati in individui normali di età giovane e media.

La salita della lipemia e il decorso della curva non presentano speciali caratteristiche che possano differenziarle dalle curve lipemiche alimentari normali ottenute da altri ricercatori con lo stesso metodo in soggetti di età media.

L'azione del lipoitrin (Pituisan U. 25 iniettato sotto cute) è nei vecchi un po' più marcata che negli individui normali di età media.

Ricerche in casi di cachessia primaria.

Ho esaminato 10 casi; in 8 si tratta di soggetti anziani di sesso femminile i cui limiti di età sono compresi tra gli 87 e i 74 anni; questi soggetti non presentavano speciali sintomi endocrini; le condizioni generali, a parte la spiccata magrezza e tenuto conto dell'età e delle affezioni proprie di questa, erano relativamente discrete; solo in un caso (n. 8) si osservava uno spiccato decadimento mentale e la paziente era costretta in letto.

Negli altri 2 casi (2 donne rispettivamente di 64 e 54 anni) erano presenti sintomi ipofisari.

Ho escluso espressamente dall'esame i casi di magrezza con sintomi tireoidei.

Il peso corporeo era in tutti i casi bassissimo e compreso tra un minimo di 32,70 chili e un massimo di kgr. 38.

Ho proceduto nello stesso ordine di ricerche come già nei casi di controllo.

I valori ottenuti sono riportati nella tavola II.

Dall'esame di essi risulta:

1) I valori della lipemia a digiuno non presentano speciali differenze dal normale; sono compresi tra un valore minimo di 42 milligrammi % ed uno massimo di 124 milligrammi per cento; valore medio 78 milligrammi %. Cifre pressochè identiche a quelle ottenute nelle ricerche di controllo.

2) Per quanto concerne la curva lipemica si lasciano facilmente distinguere 3 gruppi:

1) Casi con curva lipemica normale (casi n. 1-2-3-4-10).

2) Casi in cui la ascensione della curva raggiunge cifre comprese tra i limiti superiori del normale e valori nettamente al di sopra di questi (casi n. 5-6-7-9).

3) Un caso in cui la curva lipemica si mantiene nettamente al di sotto della norma (caso n. 8).

Dato questo diverso modo di comportarsi è evidentemente assai difficile un sicuro orientamento.

Risulta ad ogni modo che su 10 casi solo in 5 si osservò una curva lipemica del tutto normale; negli altri 5 casi la curva mostrò o una salita maggiore o eccezionalmente al contrario un decorso pianeggiante con un piccolissimo aumento dal livello iniziale (caso n. 8).

Se si esclude il caso n. 10 e il caso n. 9 (magrezza endocrina progressiva con sintomi ipofisari; forte ascensione della curva lipemica) negli altri casi in cui la curva lipemica era o normale o mostrava una salita più spiccata che di norma si tratta di soggetti anziani che all'infuori della spiccata magrezza e di condizioni proprie della vecchiaia non presentavano altri speciali disturbi. In tali soggetti si può dire, nei limiti in cui è possibile una tale affermazione in base ai dati piuttosto grossolani forniti dal peso, che lo stato di dimagramento era presso che stazionario.

Nel soggetto in cui la curva lipemica raggiunse solo delle cifre notevolmente basse la cachessia si mostrò nettamente progressiva.

Si è dunque indotti alla affermazione che nei casi in cui lo stato di magrezza è pressochè stazionario la curva lipemica è o normale o al di sopra della norma; in quelli in cui la cachessia è progressiva la curva lipemica ha un andamento piuttosto pianeggiante e raggiunge solo bassi valori.

L'interpretazione di questi dati potrebbe essere evidentemente chiarita in base ai noti concetti di Bergmann e alle nozioni sul comportamento del tessuto grasso considerato non come un deposito passivo ma come un organo attivo in cui si svolgono vivaci processi metabolici, capace di reagire diversamente alle influenze ormonali e nervose che ne regolano il ricambio.

Si potrebbe così ammettere che in conseguenza di una lipofobia tissurale i tessuti periferici assumono una più scarsa quantità di grasso e perciò dopo somministrazione di un carico di olio i grassi si riscontrano nel sangue in più alta concentrazione.

In tali soggetti, in cui la magrezza è pressochè stazionaria, si può ammettere che la capacità di accumulare il grasso da parte della cellula grassosa si

sia per così dire standardizzata ad un dato livello; per tale interpretazione parla anche la costanza del peso corporeo, malgrado l'appetito conservato e il miglioramento di alcune condizioni morbose (bronchiti, compenso cardiaco).

D'altra parte nei soggetti in cui la cachessia è rapidamente progressiva si può pensare che il tessuto reagisca alla rapida e intensa distruzione del grasso con un tentativo di assumere in maggior quantità quello introdotto, ma che non riesca ad accumularlo per i profondi processi distruttivi che si svolgono forse anche nella cellula stessa sotto l'influenza di gravi perturbamenti umorali e nervosi.

Tuttavia mi sembra bisogna essere molto cauti nell'ammettere tali ipotesi; occorrerebbe anzitutto poter disporre di un più vasto materiale e poter seguire esattamente attraverso le curve del peso la stazionarietà o la progressività dello stato di magrezza.

D'altra parte non si può escludere che intervengano altri fattori nel modificare la curva lipemica alimentare che del resto già normalmente presenta grandi differenze individuali (disturbi dell'assorbimento intestinale, della lipofissazione epatica).

Ricordo inoltre che ricerche della Scuola di Pende (Bufano, Capra, De Tullio, Frola) hanno mostrato che per avere un orientamento sul valore della curva lipemica occorre determinare il comportamento delle singole diverse frazioni lipidiche che può essere rappresentato da differenti curve (metodo Bang-Condorelli).

In queste ricerche, condotte per diverso scopo, sono stati dosati insieme i grassi neutri e la colesterina libera (metodo di Bang, estrazione eter-petrolio); poichè è stato dimostrato (Raab) che il tasso della colesterina del sangue non è influenzato dall'azione del preparato ipofisario, le variazioni dopo iniezione di Pituisan vengono considerate solo a carico dei grassi neutri.

3) Molto più evidenti e interessanti sono i risultati per quanto riguarda l'azione del lipoitrin. Già ad un primo esame colpisce la più forte azione della iniezione del Pituisan rispetto alla norma. La cifra media delle differenze ottenute dall'esame delle curve in 10 casi indica una diminuzione media di 86 milligrammi % (mentre nelle ricerche di controllo nei vecchi ottenemmo una diminuzione di 57 milligrammi % e Raab in soggetti normali di età media una riduzione di 49 milligrammi %).

Ma un esame più particolareggiato mostra in modo più evidente la marcata ed anormalmente intensa azione del lipoitrin: nel caso n. 1 non si ebbe praticamente nessuna reazione al lipoitrin (differenza tra le somme delle due curve 3 milligrammi %). È da notare che in questo caso vi erano esiti di poliomielite; non ci si può sottrarre quindi all'impressione che in questo caso la mancanza di reazione sia legata a lesioni irritative dei centri diencefalici non più capaci per conseguenza di rispondere allo stimolo.

Nei casi n. 2, 3 e 10 l'azione del Pituisan può essere considerata normale.

Negli altri 6 casi essa fu più intensa che di norma o ai limiti superiori del normale. La differenza tra le due somme è in alcuni casi enormemente accentuata (caso n. 9 differenza 149 milligrammi; caso n. 6 178 milligrammi); in un caso (n. 8) può sembrare a prima vista normale, ma ciò è dovuto al fatto che si ebbe una piccola ascensione della curva lipemica e una forte azione del lipoitrin (prima curva + 007, seconda curva

TABELLA II.

Numero	Sesso	Età	Peso Kg.	Gr. a D.		Ore di ricerca 1	2	3	4	Somma della diff. dal liv. iniz.	Differenza tra le due somme	*Note cliniche*
1	fem	78	38	0.069	Olio cc. 100	0.080	0.093	0.076	0.077	+ 0.050	— 0 003	Cifosi. Enfisema polm. Bronchite cronica esiti poliomielite. Cachessia primaria. (Dimagramento progressivo da circa dieci anni. Da circa un anno peso pressochè stazionario).
1ª	»	»	»	0.087	» » 100 + U. 25	0.099	0.093	0.099	0.105	+ 0.047		
2	»	»	32.70	0.064	Olio cc. 100	0.049	0.073	0.073	0.099	+ 0.028	— 0.039	Arteriosclerosi. Enfisema polm. Bronchite cronica. Cachessia primaria.
2ª	»	»	»	0.042	» » 100 + Pit. U. 25	0.041	0.042	0.043	0.031	— 0.011		
3	»	»	33	0.053	Olio cc. 100	0.069	0.069	0.075	0.072	+ 0.073	— 0.026	Arteriosclerosi. Ipertonia. osteomalacia. Enfisema polmonare. Insufficienza cardiaca (attualmente discretamente compensata). Cachessia primaria.
3ª	»	»	»	0.071	» » 100 + Pit. U. 25	0 082	0.058	0.102	0.089	+ 0.047		
4	»	»	38	0.082	Olio cc. 100	0 106	0.083	0 112	0.113	+ 0.086	— 0.079	Osteomalacia. Enfisema polmonare. Bronchite cronica Cachessia primaria.
4ª	»	»	»	0.124	» » 100 + Pit. U. 25	0.112	0.116	0.127	0.134	+ 0.007		
5	»	74	35	0.115	Olio cc. 100	0.136	0.135	0.156	0.140	+ 0.107	— 0.106	Arteriosclerosi. Enfisema polm. Bronchite cronica. Cachessia primaria.
5ª	»	»	»	0.085	» » 100 + Pit. U. 25	0 059	0.084	0.093	0.105	+ 0.001		
6	»	77	33	0.118	Olio cc. 100	0.155	0.162	0.155	0.116	+ 0.123	— 0.178	Arteriosclerosi. Ipertonia. Enfisema polmonare. Cachessia primaria.
6ª	»	»	»	0.105	» » 100 + Pit. U. 25	0 106	0.106	0.076	0.074	— 0.055		
7	»	80	38	0.049	Olio cc. 100	0.079	0.061	0.100	0.069	+ 0.113	— 0.111	Arteriosclerosi. Ipertonia. Enfisema polmonare. Cachessia primaria.
7ª	»	»	»	0.049	» » 100 + Pit. U. 25	0.054	0.058	0.053	0.033	+ 002		
8	»	87	34	0 080	Olio cc. 100	0.076	0.081	0.079	0.091	+ 0 007	— 0.0 8	Arteriosclerosi. Dementia Senilis. Enfisema polmonare. Bronchite cronica. Marasma senile.
8ª	»	»	»	0.077	» » 100 + Pit. U. 25	0.086	0.052	0.043	0.056	— 0.071		

Segue TABELLA II.

Numero	Sesso	Età	Peso Kg.	Gr. a D.		Ore di ricerca 1	2	3	4	Somma della diff. del liv. iniz.	Differenza tra le due somme	*Note cliniche*
9	fem.	64	38	0.087	Olio cc. 100	0.109	0.114	0.116	0.134	0.125	— 0.141	Magrezza endocrina con sintomi ipofisari (dimagramento progressivo iniziato 13 a ni or sono). Prima mancanza del senso di fame; da circa un anno polifagia e polidipsia; continua però il dimagramento progressivo. Mai glicosuria, glicemia sempre normale, virilismo, metabolismo basale e azione spec. dinamica sempre normale.
9ª	»	»	»	0.085	» » 100 + Pit. U. 25	0.099	0.071	0.072	0.082	— 0.016		
10	»	34	34	0.056	Olio cc. 100	0.073	0.080	0.083	0.086	0.085	— 0.051	Magrezza endocrina con sintomi ipofisari Mestruata a 20 anni, mestruazioni sempre molto irregolari; menopausa a 26 anni (!) A 20 anni affezione polmonare (?); da allora dimagramento progressivo. Mancanza di peli alle ascelle e al *mons Veneris*. Glicemia 115. Curva glic. normale. Metab. bas. normale. Azione spec. dinam. normale. Radiologic. sella turcica normale. Pressione 165/95 (!).
10ª	»	»	»	0.065	» » 100 + Pit. U. 25	0.078	0.065	0.090	0.071	0.034		
						Cachessia cangerigna						
1	fem.	54	36	0.083	Olio cc. 100	0.082	0.083	0.106	0.083	0.022	— 0.042	Carcinomatosi (metastasi multiple).
1ª	»	»	»	0.071	» » 100 + Pit. U. 25	0.072	0.060	0.060	0.072	— 0.020		
2	mas.	53	24	0.064	Oiio cc. 100	0.066	0 063	0.073	0.069	0.016	— 0.052	Carcinoma dei bronchi.
2ª	»	»	»	0.055	» » 100 + Pit. U. 25	0.043	0.045	0.049	0.047	— 0.036		

— 0071). Si può dunque constatare che nel 70 % dei casi si è avuta una reazione spiccatamente e per lo più anormalmente intensa allo stimolo lipoitrinico.

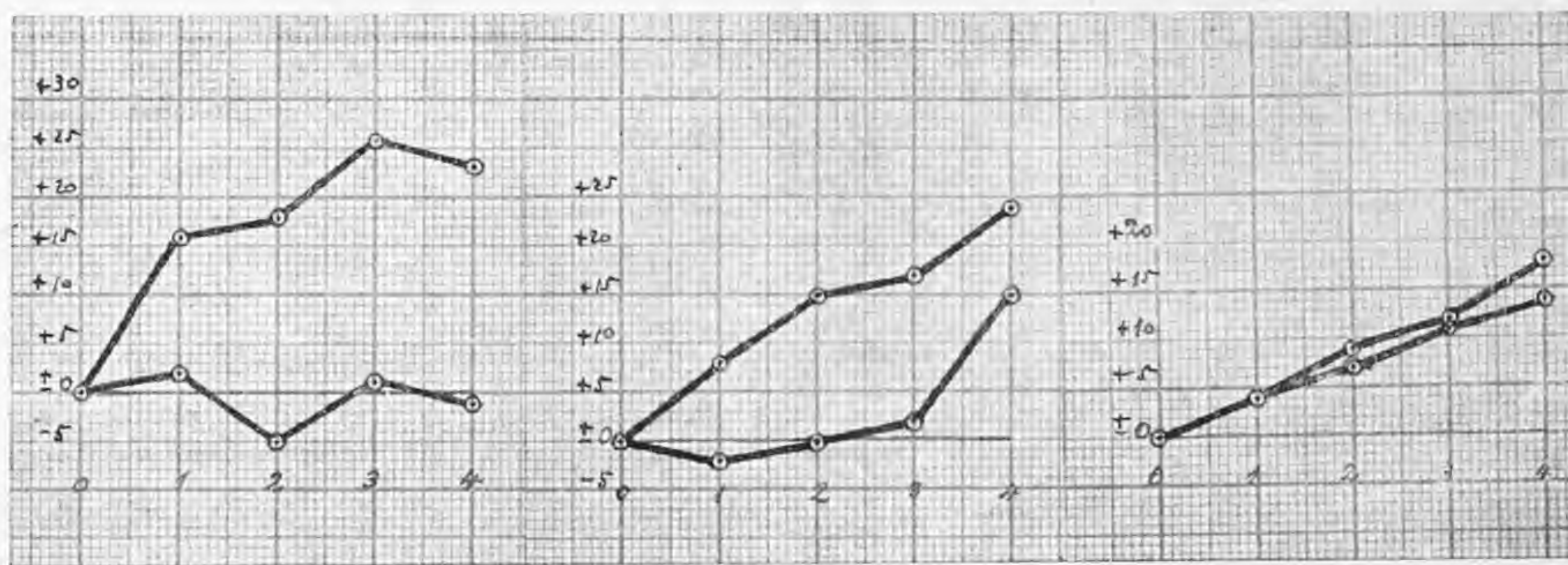
Concludendo si possono così riassumere questi risultati.

1) nella magrezza costituzionale i valori della lipemia a digiuno sono compresi entro cifre normali;

2) la curva lipemica dopo carico di 100 gr. di olio di oliva si comporta a volte come nel normale, a volte si ha una ascensione più forte, eccezionalmente più piccola del normale;

3 nella maggior parte dei casi di magrezza costituzionale sia che si tratti di cachessia primaria dei vecchi, sia di magrezza con altri sintomi endocrini, si ha un'azione anormalmente intensa del lipoitrin sulla curva lipemica. Questa spiccata azione del lipoitrin risulta chiaramente oltre che dall'esame delle tavole da quello delle grafiche annesse. Nella grafica n. 3 gentilmente fornitami dal dott. Raab è rappresentato il comportamento della reazione al Lipoitrin negli obesi che fa chiaro e spiccato contrasto con quanto è stato da me riscontrato nella magrezza (graf. n. 1).

Aggiungo infine nelle tavole annesse i risultati delle ricerche in due casi di cachessia cancerigna in cui l'azione del lipoitrin si dimostrò normale.

Grafiche della lipemia alimentare ed azione esercitata su essa dal Lipoitrin.

GRAFICA N. 1. — Comportamento dei grassi nel sangue nella magrezza endogena (sulle ascisse i grassi nel sangue in milligr. %; sulle ordinate le ore di ricerca). — *Curva superiore*: andamento della lipemia alimentare (carico 100 gr. olio di olivo per os). — *Curva inferiore*: andamento della lipemia alimentare sotto l'azione del Lipoitrin (carico 100 gr. di olio di olivo + iniez. intramuscolare Pituisan Sanabo 25 U.). (dalla media di 10 casi).

GRAFICA N. 2. — Comportamento dei grassi nel sangue in soggetti normali (spiegazione come per la grafica N. 1).

GRAFICA N. 3. — Comportamento dei grassi nel sangue nella obesità (spiegazione come per la grafica N. 1). (Secondo RAAB).

* * *

Si deve ora cercare di chiarire quale interpretazione e quale valore si possa dare alla diminuzione del contenuto dei grassi del sangue chiaramente più spiccata nella magrezza endogena che nel normale per azione del Lipoitrin.

Già le ricerche sperimentali degli AA. Francesi (Camus e Roussy) e Americani (Bailey e Bremer, Atwell, Smith, Putnam) hanno messo in evidenza l'esistenza e l'importanza del centro diencefalico del ricambio dei grassi; ma se con queste ricerche è stato ben messo in luce il valore della regolazione nervosa non è oggi, dopo così numerose e vaste conoscenze recentemente acquisite sull'importanza della ipofisi, in alcun modo giustificabile l'illazione che solo ai centri diencefalici e non all'ipofisi siano da ascriversi le funzioni di regolazione del ricambio dei grassi.

L'ipotesi, già emessa da Biedl, Pende, da Di Guglielmo ecc., di una necessaria correlazione neuro-ormonale, per cui tutto il sistema ipofiso-diencefalico viene considerato come una unità, ha ricevuto un'ampia conferma sperimentale e clinica.

Non solo le ricerche istologiche hanno indicato la via che segue il secreto ipofisario per giungere alla diretta stimolazione dei centri nervosi (Cushing e Goetsch, Biedl, Collin, Popa e Fielding) e le ricerche di Raab e Kerschbaum hanno mostrato la presenza di Lipoitrin nel cervello intermedio, ma è stata anche dimostrata da Raab la necessaria integrità dei centri nervosi e delle correlazioni neuro vegetative affinchè il Lipoitrin svolga la sua azione.

Si considera perciò oggi il sistema ipofiso-diencefalico come una unità e le alterazioni dell'uno o dell'altro o di ambedue i suoi elementi componenti possono portare ai quadri morbosi dell'obesità o della magrezza sia che l'ipofisi non fornisca lo stimolo incretorio adeguato, sia che i centri non si trovino in condizioni di rispondere normalmente ad esso.

Dal punto di vista clinico l'importanza dell'ipofisi sul ricambio dei grassi, indipendentemente da azioni nervose, è stata dimostrata dalle osservazioni cliniche ed istopatologiche di obesità per piccoli tumori ipofisari che non esercitano alcuna compressione sul cervello intermedio (Raab, Kraus, Marburg) e sopratutto dalla conoscenza che oggi abbiamo del quadro morboso completo della malattia di Cushing.

D'altra parte l'importanza di lesioni diencefaliche sul ricambio dei grassi risulta clinicamente evidente in base ai quadri ben noti dell'obesità cerebrale e della assai più rara magrezza cerebrale (Nonne, Croll e Evans, Bodart).

Bodart pensa che nella magrezza cerebrale debba però certamente avere importanza il modo di reazione del tessuto sottocutaneo come « erfolgsorgan » analogamente a quanto ha ammesso Risak nel Basedow centrale in cui accanto a lesioni centrali è ritenuta necessaria una prontezza costituzionale di reazione delle ghiandole a secrezione interna, in prima linea della tiroide.

Ma oltre che la magrezza cerebrale, post-encefalitica, che sicuramente rappresenta il più puro « experimentum naturae » di una magrezza per lesioni centrali, non mancano altre osservazioni cliniche, che indicano la importanza del sistema nervoso centrale nello stabilirsi di uno stato cachettico. Sebbene probabilmente molteplici fattori intervengano nel determinare la cachessia dei paralitici progressivi, va tuttavia ricordato che Chvostck e Reichardt considérano la perdita in peso nei p.p. condizionata dalle lesioni cerebrali e più recentemente Hechst in base a ricerche anatomiche sul cervello intermedio nei paralitici progressivi (del resto condotte senza riguardo

alla ipofisi) ritiene che i disturbi dei centri vegetativi del pavimento del 3° ventricolo siano da considerarsi come la causa della cachessia.

Lichtwitz richiama anche l'attenzione sulla profonda magrezza che si stabilisce rapidamente nella meningite cerebro-spinale. L'influenza nervosa si lascia chiaramente vedere nella amiotrofia della faccia, nei casi rari di scomparsa del grasso in una metà del corpo, nelle note osservazioni di maggiore sviluppo di grasso in una gamba affetta da paralisi spinale o nella sciatica, nella adiposi a ripartizione emiplegica, in base a quanto si osserva nella lipodistrofia in cui l'atrofia del grasso e l'accumulo dello stesso ricordano la localizzazione paraplegica, ecc. Inoltre numerose ricerche (Wassermann) hanno mostrato che la cellula grassa va considerata come un organo attivo che trasforma, accumula e restituisce attivamente i materiali nutritivi apportativi dal sangue; recentemente è stato messo in luce sperimentalmente l'importanza della regolazione nervosa per cui i depositi di grasso si considerano sottoposti a una specie di tono da parte del s. nervoso che impedisce un deposito eccessivo di grasso (Hausberger).

Questi ricordi di dati clinici e sperimentali mi sembra giovino a chiarire i risultati delle nostre esperienze. Sembra logico ammettere che una più intensa azione del Lipoitrin in soggetti affetti da magrezza costituzionale debba avere come base una maggior capacità di risposta dei centri diencefalici allo stimolo ormonale.

In più recenti ricerche Raab ha mostrato che nella maggior parte dei casi di obesità l'azione del Lipoitrin sui grassi del sangue è debole o del tutto mancante; egli ammette che nell'obesità umana esista una diminuita capacità di risposta del centro diencefalico del ricambio dei grassi allo adeguato stimolo lipoitrinico. In casi di obesità post-encefalica o per tumori del cervello intermedio ecc. la mancanza dell'effetto del Lipoitrin appare abbastanza comprensibile in base alle lesioni anatomiche; dove non vi è nessun elemento per ammettere una lesione anatomica della regione del tuber cinereum, si può pensare che la mancata azione del Lipoitrin sia condizionata da una minore capacità costituzionale di risposta del centro del grasso.

Analogamente mi sembra logico interpretare i risultati di queste ricerche quale espressione di una maggiore reattività del centro diencefalico allo stimolo lipoitrinico. Nella cachessia senile si può ammettere che questa più intensa reattività centrale sia da riportarsi a disturbi trofici per lo più probabilmente di origine vascolare (arteriosclerotica) della regione diencefalica che agiscono come stimoli irritativi analogamente per es. alla ipereccitabilità dei centri vasomotori condizionata da sclerosi locale messa in evidenza da Raab. A favore di questa interpretazione parlano anche i risultati delle ricerche di controllo in vecchi di peso normale in cui si osserva pure un leggero, ma manifesto aumento dell'azione del lipoitrin. Colpisce infatti l'attenzione di ogni osservatore la circostanza che nei vecchi con appetito conservato e molto spesso evidente voracità, malgrado la riduzione più o meno spiccata di ogni attività non si ha di regola, tendenza all'ingrassamento.

Ma con ciò non si vuol giungere ad una spiegazione della cachessia senile solo in base ad alterazioni neurovegetative e alla identificazione della cachessia senile con la magrezza cerebrale. Infatti se si ammette che per pro-

cessi irritativi i centri diencefalici possano trovarsi in condizioni di maggiore reattività nella magrezza endogena, si dovrebbe ammettere anche che processi distruttivi dovrebbero esser causa di una mancata azione dello stimolo lipoitrinico (come è stato osservato da Raab nelle ricordate ricerche sull'obesità). Ma se è conosciuta nella vecchia una cachessia primaria non si ha in genere l'occasione di osservare lo stabilirsi di una obesità dei vecchi (mi riferisco naturalmente ai soggetti di età molto avanzata quali quelli di cui io mi sono servito sia nelle ricerche di controllo sia nelle ricerche sulla cachessia senile).

Mi sembra perciò che si debba essere d'accordo con Churschmann nel considerare come unilaterale una spiegazione esclusivamente neuro-vegetativa della cachessia primaria dei vecchi in cui debbono intervenire molteplici altri fattori (processi atrofici e involutivi in tutti gli organi). Tuttavia queste ricerche mi sembra mettano in luce l'importanza che spetta ai disturbi della regolazione neuro-vegetativa centrale, che, se non possono essere considerati come causa esclusiva, debbono essere ad ogni modo elementi notevoli e forse preponderanti nello stabilirsi della cachessia senile.

Per quanto riguarda i casi di magrezza con sintomi ipofisari sembra evidente ammettere che lo stato di speciale reattività sia connesso con lesioni anatomiche e funzionali di tutto il sistema ipofiso-diencefalico.

Poichè dalle ricerche già numerose volte citate di Raab, Coope e Chamberlain, Steppuhn, ecc., risulta che l'azione fisiologica del Lipoitrin consiste in una diminuzione del grasso del sangue circolante e assorbimento dei grassi nel fegato, ove ne prepara la distruzione, che è poi probabilmente condotta a termine per opera « dell'ormone del ricambio dei grassi » di Anselmino e Hoffmann, si può ammettere, in base a queste ricerche, che la più spiccata reattività dei centri nervosi porti ad una diminuzione dei grassi nel sangue, ad un maggiore assorbimento di questi e ad una loro maggiore combustione nel fegato. Quindi in ultima analisi i grassi per la più spiccata reattività dei centri diencefalici vengono in maggior quantità distrutti nel fegato e con ciò è ostacolato od impedito che essi siano veicolati e accumulati nei depositi periferici.

Si può pensare che questi processi di maggiore combustione dei grassi siano così fini che sfuggono se si esaminano i numeri grossolani del metabolismo basale, analogamente a quanto in altro senso hanno mostrato le ricerche sul ricambio intermedio della obesità (Kugelmann, Paschkis, Paschkis e Buttu, Brentano ecc.).

Questi risultati e la interpretazione fornitane mi sembrano perfettamente in accordo con la concezione fisiologica neuroghiandolare di Pende secondo la quale il secreto ipofisario agisce sui centri nervosi della regione ipotalamica « centri stimolatori del sistema nervoso vegetativo delle ghiandole endocrine (genitali, tiroide, surrenali) e del fegato organo esecutore dei processi del ricambio materiale ».

Conclusioni.

1) In soggetti di età avanzata di peso normale, senza speciali affezioni del ricambio ecc., i valori della lipemia a digiuno e la curva lipemica per carico di grassi (100 gr. di olio di ulivo) non differiscono dai valori trovati in individui normali di età media.

L'azione del Lipoitrin è un po' più intensa di quella che si osserva nell'età giovine e media.

2) Nella magrezza costituzionale i valori della lipemia a digiuno sono normali, la curva lipemica mostra o un comportamento normale o una ascesa superiore alla norma, eccezionalmente un decorso pianeggiante e rispettivamente valori più bassi della norma.

L'azione del Lipoitrin, diminuente i grassi del sangue circolante, si mostra nella maggior parte dei casi di magrezza endogena più intensa del normale e ciò tanto nei casi di cachessia senile che in casi di magrezza con sintomi ipofisari nella età media.

3) Poichè è stato dimostrato che il Lipoitrin agisce attraverso la eccitazione del centro diencefalico del ricambio dei grassi e che l'integrità della regolazione nervosa è la condizione necessaria affinchè esso esplichi la sua azione, si ammette che la più forte ed anormale diminuzione dei grassi del sangue circolante, dopo iniezione di un preparato contenente lipoitrin, in soggetti affetti da magrezza endogena dipenda da una condizione di maggiore reattività del centro diencefalico.

Questa potrebbe essere determinata nella cachessia senile da disturbi trofici della regione diencefalica (probabilmente di origine vascolare) che agiscono come stimoli irritativi; nella magrezza ipofisaria da alterazioni di tutto il sistema ipofiso-diencefalico.

4) La più intensa azione del lipoitrin osservata in casi di magrezza costituzionale è da porsi a confronto con la minore o mancante azione di esso in casi di obesità (Raab).

5) Si ammette in base alle esperienze di Raab, Coope e Chamberlain ecc. che la maggiore reattività dei centri nervosi all'adeguato stimolo lipoitrinico causi oltre che una più forte diminuzione dei grassi nel sangue circolante, un maggiore assorbimento di essi nel fegato, una maggiore distruzione intraepatica e così ostacoli od impedisca l'accumulo dei grassi stessi nei depositi periferici.

RIASSUNTO.

L'A. ha studiato la curva lipemica alimentare per carico di grasso (100 grammi di olio di olivo per os) e le modificazioni di questa per iniezione di « lipoitrin » (sostanza ipofisaria attiva sul ricambio dei grassi; preparato usato « Pituisan sanabo ») nella magrezza endogena. (Determinazione dei grassi neutri e colesterina libera con il micro metodo di Bang).

Ha constatato nella magrezza endogena una diminuzione dei grassi neutri nel sangue circolante per azione del « lipoitrin » chiaramente più marcata che nel normale; ritiene che questo comportamento sia l'espressione di uno stato di maggiore reattività del centro diencefalico all'adeguato stimolo lipoitrinico.

BIBLIOGRAFIA.

Anselmino und Hoffmann. Klin. Woch., 1931, 2380; 1933, 1435, 1944.
Atwell. Endocrin., 16, 242, 1932.
Baley and Bremer. Ibid., 5, 761, 1921.
Bang. Bioch. Zeitschr., 91, 111, 1918.

BERGMANN. In *Oppenheimer's Handbuch d. Biochem.*, 7, 1926, Berlin, Springer.
ID. *Handbuch d. norm. u. path. Physiol.*, B. XVI, 1 H., 1930, Springer, Berlin.
ID. *Function Path.*, 1932, Springer, Berlin.
BERNHARDT. Ergb. inn. Med. und Kind., 1929, B. 36, 1.
BERNSTEIN und FALTA. Kongr. inn. Med., 1912.
BIEDL. *Innere Sekretion.* Wien u. Leipzig, Urban u. Schwarzenberg, 1916.
ID. *Physiol. u. Path. d. Hypophyse.* München u. Wiesbaden, Bergmann, 1922.
BLIX. *Stud. in. diabet. Lipemia.* Lung, Lindstedt, 1925.
BLIX und OHLIN. Skand. Arch. Physiol., 51, 167, 1927.
BUFANO. *La fisiopat. clin. e speriment. della lipemia.* Soc. an. Ist. scient., 1929.
ID. *La regolaz. vegetat. del fegato e del pancreas.* Roma, Fisiologia Medicina, 1932.
BODDART. Klin. Ztschr., 126, 1934.
BRENTANO. Ztschr. f. klin. Med., 124, 237, 1933.
CAMUS et ROUSSY. Compt. R. Soc. biol. Paris, 75, 628, 1913.
CAPRA. Arch. Patr. e Clin. Medica, 1928.
CHVOSTEK. Cit. da BODDART.
COLLIN. Arch. d. Morph., 1928, 28, 1.
CONDORELLI. Policl., Sez. Pratica, 1925.
ID. Ann. di Clin. e Ter., 1926.
COOPE and CHAMBERLAIN. J. of physiol., 1925, 60, 69.
CROLL and EVANS. Brain, 53, 1930.
CUSHING. *The Pituitary Body a. its desord.* Philadelphia a. London, 1912.
ID. Bull. John Hopkins Hosp., 50, 37, 1932.
ID. J. Am. Med. Assoc., 99, 281, 1932.
ID. Arch. int. Med., 51, 487, 1933.
CUSHING a. GOETSCH. Am. J. Physiol., 27, 61.
CURSCHMANN. In KLEMPERER. *La clinica moderna.* Ediz. ital. U.T.E.T., vol. VII, pag. 77, Torino, 1934.
DRESEL. Cit. da LASCH e MUELLER-DEHAM.
DE TULLIO. Folia Medica, 1927.
DI GUGLIELMO. *Le sindromi diencef. ipofis.* Milano, 1928.
FALTA. *Die Erkrank. d. Blutdrüsen.* 2 Aufl., Berlin u. Wien, Springer, 1928.
FROLA. Policl., Sez. Med., 1933, a. 40.
ID. Fisiol. e Med., 1934, 13, 4.
GRAFE. *D. Krankheit. d. Stoffwechsels u. ihre Behandl.* Berlin, Springer, 1931.
HAUSBERGER. Klin. Wochschrf., 3, p. 77, 1935.
HIRSCH u. LEWY. Cit. da CURSCHMANN.
JIMENEZ DIAZ, PUIG, LEAL u. BANON. Cit. da RAAB.
LASCH u. MUELLER-DEHAM. D. Arch. f. klin. Med., 169, Bd. 370, 1930.
LAUTER. Ibid., 150, 315, 1928.
LEINER. Ztschr. exper. Med., B. 94, 84, 1934.
LEVI, PEPERE e VIALE. *Fisiopatologia della vecchiaia.* Ist. Sier. Mil., vol. 2, 1933-1934.
LICHTWITZ. In BERGMANN STAEHLIN. *Handb. d. inn. Med.*, B. 4, T. 1, Berlin, Springer, 1926.
LIEBESNY. W. klin. Woch., 1922.
ID. Biochem. Ztschr., 1924, 144.
ID. Klin. Wochschr., 1925, 156.
MAGISTRIS. Endocrin., 11, 176, 1932.
MAGNUS LEVY. Ztschr. f. klin. Med., 1906, 60, 177.
NONNE. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 35, Kong. Wien, 1923.
OSHIMA. Z. exp. Med., 64, 694, 1924.
PASCHKIS. Z. klin. Med., 125, 654, 1933.
PASCHKIS und BUTTU. Ibid., 123, 764, 1933.
PENDE. *Endocrinologia.* 4ª Ediz., Vallardi, Milano, 1934.
POPA a. FIELDING. Lancet, 2, 238, 1930.
PLAUT. Dtsch. Med. Wochschr., 1922, 1413.
ID. Dtsch. Arch. klin. Med., 1922, 139, 285.
PUXEDDU. Lo Sperimentale, 85, 5.
RAAB. Wien. Arch. inn. Med., 7, 443, 1924.
ID. *Ver. Ges. Verdauungskrank.* Wien, 1925.
ID. Ztschr. exp. Med., 49, 179, 1926.

Id. Ibid., 89, 588, 1933.
Id. Ibid., 94, 284, 1934.
Id. Wien. Arch. inn. Med., 17, 439, 1929.
Id. Klin. Wochschr., 1926, n. 33.
Id. *Ibid.*, 1928, n. 29, 30.
Id. Ibid., 1934, n. 8.
Id. Wien. Klin. Wochschr., 1929, n. 8.
Id. Ibid., 1934, n. 43.
Id. Endokrinol., 14, 150, 385, 1930.
Raab und Kerschbaum. Z. exp. Med., 90, 729, 1933.
Reichardt. Z. f. Psychiatr., 18, 1912.
Risak. Wien. klin. Wochschr., 1934, 6.
Schlesinger. Wien. Arch. klin. Wochschr., 1919, n. 49.
Smith. J. nerv. dis., 74, 56, 1931.
Steppuhn, Timofejewa und Ljubowzowa. Vestn. Endocrin. (russ.), 3, 81, 1929.
Thannhauser. *Lehrbuch d. Stoffwechs. u. d. Stoffwechs.-Krank.* München, Bergmann, 1929.
Kestner u. Liebeschitz, Plaut u. Schadow. Klin. Woch., 36, 1926.
Kugelmann. Ztschr. Klin. Med., 115, 454, 1931.
Wang Chi Che Strouse a. Saunders. Arch. int. Med., 34, 573, 1924.
Wertheimer. Pflueger's Arch., 213, 280, 1926.
Zondek. *D. Erkrankungen d. endokrin. Drüsen.* 2 Aufl., Berlin, Springer, 1926.

III.

Istituto di Patologia Spec. Medica Dimostrativa della R. Università di Roma
Direttore: Prof. A. Zeri.

Sviluppi critici e concezione sperimentale intorno alla supposta componente endocrina delle leucemie croniche.

R. Gosio, aiuto effettivo e libero docente.

I.

Una delle teorie patogenetiche più discusse nel capitolo misterioso delle leucemie, particolarmente intendo quelle croniche, riporterebbe la metaplasia mieloide del tessuto reticolo-endoteliale, e la rigogliosa vegetazione linfoide, che costituiscono rispettivamente il substrato istopatogenetico dei due quadri leucemici linfoide e mieloide, ad una disregolazione d'ordine ormonico del normale tono cito-evolutivo del sistema emopoietico, potendo essere le leucemie legate « a disturbi di funzione e di correlazione degli organi a secrezione interna » (Naegeli).

Molti punti deboli offre questa concezione, emessa dal clinico di Zurigo, circa 25 anni or sono, primo fra tutti in quanto implica una normale regolazione umorale fisiologica della emopoiesi che ancora non si è riusciti in alcun modo a dimostrare concretamente. D'altra parte sarebbe meno spiegabile, con l'ipotesi puramente endocrina, la possibilità di forme leucemiche prevalentemente regionali, come accade in maniera tipica per quelle viscerali della leucemia linfatica, le quali confermano la possibilità di tendenze distrettuali ad ammalare in senso leucemico, sia pure con gli attributi delle

forme sistemiche generalizzate. In questo senso occorrerebbe volgere piuttosto il pensiero ad una eventuale componente neuro-endocrina del fenomeno, al tramite cioè neuro-vegetativo-endocrino sul quale interpretare il disguido citologico nelle sue prevalenze topografiche assolute o relative che siano, pur tenendo presente che terminazioni nervose a valore emopoietico non sono ancora state dimostrate.

Tuttavia dopo le severe critiche che hanno menomata e relegata tra le meno probabili questa ipotesi, analizzandola ancora, alla luce dei progressi compiutisi nel campo ematologico da un lato ed endocrinologico dall'altro, essa trova nuovi appoggi concreti, fatti di analogia con quanto ad es. si è dimostrato per l'anemia perniciosa, in cui la displasia o meglio la metaplasia megaloblastica dello stesso sistema reticolo-endoteliale in orientamento citologico deviato nell'uno e nell'altro caso, avendo per base patogenetica il fattore della disendocrinia gastro-enterica, verrebbe regolata da ormoni vuoi insiti nella gastro ed epatoterapia (Wipple, Morris) vuoi comunque mediante essa attivati (Castle, Singer). E non v'è dubbio che la metaplasia megaloblastica e la megaloblastosi regrediscano per effetto di somministrazione di fegato, come si può dimostrare direttamente in sede tissurale per puntura della milza e del midollo osseo.

Di più, le alterazioni ematiche da « carenza ormonica », da iperfunzione ghiandolare od alterata rispondenza endocrina, salgono vieppiù alla luce, con lo studio moderno delle endocrinopatie, unito di pari passo ai risultati sperimentali circa l'attività emo-tropa di numerosi ormoni. Tutte le funzioni, tutti i sistemi cui presiedono, sembrano risentire di queste stazioni endocrine intercalate nell'organismo per modo che, magari per minutissima parte e per complessa reattività, esse si riverberano anche sulla crasi sanguigna.

La patologia endocrina ci offre numerosi esempi di modificazioni ematiche più o meno pronunciate e caratteristiche, da quelle appena abbozzate parziali che sono clinicamente collegate ad una sintomatologia attenuata a quelle che hanno un'impronta meglio definita, relative alle sindromi endocrine più sviluppate, per modo che si può costruire un rapporto scalare tra alterata attività ghiandolare e modificazioni della crasi sanguigna sempre più caratteristiche. Gualdi, nel nostro Istituto, in base ad una estesa letteratura, ci ha riassunto recentemente termini clinici e dati sperimentali per giudicare anche in via ematologica di alterata funzione endocrina, portando l'attenzione sopratutto su tiroide e surrene e prospettando: 1) le modificazioni che induce sul sistema linfopoietico una loro disfunzione patologica sia diretta che di riverbero sulle ghiandole satelliti; 2) la reintegrazione della crasi sanguigna che si può raggiungere in via terapeutica specifica avverso il gruppo endocrino interessato. La tiroide, da questo studio riassuntivo che parte dalle indagini di Donath (1896) segue quelle di Zondek e di Pende (ipertiroidismo sperimentale) e poi di molti AA., ci appare più interessata nelle variazioni della serie rossa, essendo quelle sulla serie bianca meno apprezzabili e risultando queste più come soltanto conseguenziali ma infine giustificate da quelle. Più evidenti sono le modificazioni indotte dall'ormone surrenale sulla serie leucocitaria, così che possiamo già selezionare meglio la sede di un'attività ghiandolare mielotropa, prevalentemente leucocitotropa, da una sede che sembra influenzare prevalentemente la eritropoiesi (poliglobulia da iperfunzione,

anemia da ipofunzione tiroidea). Costituisce questo un primo accenno ad una specie di frazionamento nei compiti increto-emopoietici relativo ad una componente morfologica definita del sistema emopoietico, compiti che potremo ulteriormente analizzare nella concezione costituzionale linfoide e mieloide nel cui studio stiamo per addentrarci.

Ma l'influenza degli increti sulla emopoiesi in generale è avvisata e rafforzata da alcune ricerche sperimentali che incriminano altresì, come tramite di attività, il sistema neuro-vegetativo (sistema neuro-ormonale).

Un quadro ematico da adrenalina rappresentato secondo alcuni AA. da una reazione bifasica linfocitaria e poi granulocitica, secondo altri costituito da un quadro ematico monofasico all'introduzione sperimentale dell'ormone, non è però definitamente accettato, per quanto quasi unanimi si sia nel ritenere che l'adrenalina, almeno quantitativamente modifichi la massa leucocitaria circolante. Certo che sulla disparità dei risultati potrebbe influire la fisiogenesi del fenomeno, in quanto secondo alcuni AA., qualunque ne sia il determinismo, esso si esplicherebbe appunto pel tramite neuro-vegetativo (Frey, Sanguinetti, Tonietti, Fegler, Goja, Esposito, ecc.), tramite che variamente nei diversi individui può essere, in via costituzionale, occasionale o patologicamente deviato. Ma a parte i sostenitori della esclusiva genesi meccanica del fenomeno, alcuni con a capo Baar lo considerano legato al contrario ad un vero e proprio stimolo diretto e specifico dell'adrenalina-ormone sugli organi emopoietici.

Queste visioni patogenetiche possono ripetersi per le modificazioni di massa globulare rossa circolanti eventualmente indotte dall'adrenalina, a parte quelle più sicuramente meccaniche e più marcate proprie al tipo di splenomegalia contrattile quale ci ha descritto Greppi, Villa, ecc.

Un quadro ematico da tiroxina come da ipertiroidismo incontra del pari tutte le incognite delle vie neuro-vegetative che eventualmente lo regolano, oltre la natura della componente incretogena, ma culmina certamente per la serie leucocitaria nella leucopenia e nella cosidetta linfocitosi tiroidea (clinicamente descritta nella malattia di Basedow da Ciuffini (1906) e poi ampiamente confermata da Kocher, Noegelsbach, Kappis, Naegeli, Crosetti (1930) con concezioni genetiche alquanto diverse, o meglio distiroidea (Jedlowski) in quanto essa fa parte anche del corredo ematologico dell'ipotiroidismo e del mixedema, secondo che hanno insistito recentemente Kind e Deusch.

Le varianti in diminuzione di massa rossa dopo strumectomia sono tra le più evidenti e l'ipertiroidismo sperimentale, inaugurato da Donath parla chiaramente per una eritrocitosi da tiroxina (Zondech, Kocher, Bose, Bayer, Velden, Crosetti, ecc.) purchè le dosi sperimentate siano stimolanti e non tossiche.

Tuttavia questi dati sperimentali contrastano coi reperti da distiroidismo tipo Graves-Flajani-Basedow, dove Pende e Falta e recentemente Crosetti, per non citare molti altri, salvo qualche dato contradditorio (es. Ciuffini) sono d'accordo nel ritenere che esso non modifichi sostanzialmente e direttamente la crasi rossa.

Invece un particolare aspetto della correlazione tireo-emopoietica sarebbe rappresentato dal rilievo in aumento di emazie granulofilamentose nell'iper-

tiroidismo sperimentale nonchè nella malattia di Flajani-Basedow (Crosetti, Hogler e Hertz, Jedlowski, Landsberg, Moldawski, Benussi).

Per le altre ghiandole endocrine con maggior fatica si riesce a schematizzarne i rapporti con la crasi sanguigna, per quanto si incontrino sempre nella letteratura fenomeni e dati che le incriminano tutte più o meno direttamente, magari per misura ristretta, nel determinismo di alcuni segni ematologici. Basta riferirci ad es., per ritornare ad ipotesi più antiche, al modo di vedere che interpreta la clorosi in relazione ad una disarmonia funzionale ovarica primitiva (Arcangeli, Naegeli, Serdukoff, ecc.). L'ormone sessuale poi secondo i dati sperimentali forniti recentemente da Truffi e Molteni, da Ferrari, ecc. interviene a regolare la crasi, in speciale modo il contenuto globulare ed emoglobinico, la castrazione agendo in maniera convergente a colmare le differenze ematologiche proprie ai due sessi. Sulla serie leucocitaria l'ormone testicolare induce secondo Donini e Soldi leucopenia, neutrofilia, eosinopenia, linfopenia e monocitosi.

Lo stato linfatico, lo stato ipoplasico di Bartel che decorrono clinicamente con una linfocitosi spiccata e caratteristica, farebbero pensare ad una ripercussione ormonale del timo sul contenuto leucocitario ematico.

E così via, come riferiscono ancora Donini e Soldi — che hanno fornito un saggio dell'attitudine modificante la leucocitosi ed eventualmente la leucopoiesi oltre che per effetto degli ormoni suddetti, anche da parte dell'ipofisi nelle sue componenti, della pineale e delle paratiroidi — tutti gli estratti di ghiandole endocrine in genere, così come quelle delle ghiandole linfatiche, della milza e del fegato ecc. sono in grado di influenzare la crasi ematica bianca, « modificandola vuoi in toto, vuoi in singoli suoi costituenti » (Donini e Soldi) e con multiplo meccanismo di azione, tra cui essenziali sono evenienze che particolarmente ci interessano quali: 1) alterata distribuzione distrettuale e circolatoria dei leucociti; 2) distruzione cellulare e neoproduzione cellulare sia isolatamente insediate sia fra loro in possibile relazione conseguenziale.

Sul meccanismo di tutte queste variazioni, da quelle più sfumate a quelle più evidenti, dobbiamo certamente porre la critica più serrata nel valutare i rapporti di causa ed effetto che legano potere incretogeno ed emopoiesi. Senza sfuggire a questa severa critica concludiamo, senza peraltro svalutare l'incretogenesi di alcune varianti ematiche, con le deduzioni cui sono giunti Donini e Soldi nel sucitato lavoro, affermando che « le variazioni leucocitarie neuro-ormonali sono porbabilmente tanto reali quanto apparenti, ma queste in grande prevalenza su quelle ». Cioè tuttora possiamo dire soltanto, per meno svalutarle in senso ormonico, che sono per gran parte indirette, pur potendosi affermare in base alla ricapitolazione fatta che l'emopoiesi sembra non sfuggire all'influenza specifica degli increti.

Il sistema emopoietico appare dunque direttamente o quanto meno indirettamente interessato su base endocrinopatica e risente pertanto sperimentalmente gli stimoli ormonali, per quanto sfugga all'apprezzamento clinico diretto se sia preda abituale di un quid specifico di natura ghiandolare (secrezione interna) che giudica fisiologicamente della sua attività, lo sforzi e lo inibisca nelle necessità patologiche e possa addirittura ammalare in forma primaria, come sistema endocrino-emopoietico (endo-crino-neuro-emopoietico), per cui

dalla sua disfunzione o da soppressione funzionale, come da iperfunzione, possa svilupparsi un quadro morboso particolare. Il più logicamente in questo senso scateni la sindrome leucemica in soggetti vuoi o meno costituzionalmente disposti.

L'influenza di quegli ormoni, quali l'adrenalina e tiroxina, che più appaiono per ora palesemente interessati all'emopoiesi patologica è stata saggiata anche in campo leucemico. Ad esempio dopo aver raccolto la letteratura in proposito in un lavoro precedente, noi stessi constatavamo nel 1929 in questi stati morbosi, per effetto dell'adrenalina, un aumento della percentuale delle cellule più immature proprie alla formula leucocitaria di partenza, tanto più spiccata nei soggetti non irradiati o, quanto meno, a distanza sufficiente dal trattamento radioterapico. Fieschi e Zelaschi con la tiroxina segnalano leucocitosi con lieve aumento di linfoblasti nelle leucemie linfatiche, modica leucopenia globale senza particolare modificato orientamento morfologico. Sempre Fieschi e Zelaschi determinarono con l'insulina una relativa leucopenia nella forma mieloide, una modica tendenza alla neutropenia in ambedue le forme; con l'ipofisi (lobo posteriore) una costante e marcata leucopenia transitoria. Timo, ovaio sono ancor più difficili a valutarsi nella loro eventuale attitudine emo-tropa.

Questi importanti saggi dimostrano che gli increti modificano, sia pure transitoriamente i valori, se non l'impronta leucocitaria, anche della leucopoiesi leucemica e possiamo così aggiungere, in base a questa sensibilità leucemica agli ormoni, un elemento in favore di un principio ormonale fisiologico di normo-poieto-regolazione, anche se alle mutazioni patologiche di questo non possiamo riportare il motivo della deviazione emopoietica leucemica.

Un altro elemento di primaria importanza, che evidentemente si rispecchia nelle variazioni endocrino-simpatiche della crasi sanguigna, riguarda la valutazione di appropriate stigmate costituzionali ematiche satelliti di una determinata costituzione somatica.

Infatti secondo una ormai anziana concezione della scuola costituzionalistica italiana capeggiata da De Giovanni, le leucemie si svilupperebbero con preferenza su terreno costituzionalmente predisposto, in relazione cioè ad una speciale *diatesi costituzionale*.

Questa ipotesi è stata in certo qual modo sviluppata e concretata dai suoi allievi Castellino, Pende, Galdi, Viola, ecc. in quanto ha reso possibile differenziare appunto una *costituzione linfoide* ed una *costituzione mieloide* sulle quali attecchirebbero e si svolgerebbero più favorevolmente i processi leucemici.

La costituzione linfoide è la più provata perchè istologicamente dimostrabile nello stato linfatico e timo-linfatico (Bartel) che consiste « in una iperplasia primitiva di tutto il tessuto linfatico, che manifesta attitudini funzionali abnormi per la reazione sproporzionatamente intensa rispetto alla entità degli stimoli, che possono essere minimi e passare anche inosservati » (Schiassi). La costituzione mieloide è meno facilmente individuabile e prevedibile, ma si è considerata non improbabile, oltre che per fatti di antagonismo rispetto alla precedente, anche in base a particolari dati sperimentali che dimostrano in determinati individui, sotto la sferza di alcuni stimoli,

intense *reazioni parziali,* unilaterali, attitudini reattive che culminerebbero in condizioni patologiche propizie nelle cosidette *reazioni leucemoidi.* Si tratterebbe forse più propriamente, secondo l'espressione di Naegeli, di una condizione leucopoietica cineticamente *linfopotente* e di una condizione leucopoietica *mielopotente,* diagnosticabili talora in base al quadro clinico ed ematico, come per esempio nello *stato linfatico premorboso* di Schion, talora solo in via funzionale per l'abnorme reattività a stimoli patologici uguali o diversi, di una delle due sezioni principali del sistema leucopoietico.

Sono certo deduzioni patogenetiche estremamente azzardate, specie se si applicano alla costituzione mieloide che risulta così fragilmente basata soltanto sul rilievo di abnormi reattività mieloidi individuali e occasionali, tanto più azzardata in quanto l'ipotesi di tali individui mielopotenti porta a considerarli almeno in linea patogenetica come *leucemici latenti* o predisposti alla prima congrua occasione patogena ad esagerare in senso sistemico fenomeni reattivi ematici che sarebbero altrimenti solo fisiopatologici.

Logica conseguenza della valutazione costituzionale anche nel campo delle emopatie è l'intervento endocrino-vegetativo che determina o per lo meno influisce fondamentalmente sulle note costituzionali da un lato e su cui dall'altro vuoi per fatti patologici di quel sistema che già ha forzato la costituzione, vuoi per cause estranee, ma che trovano nella costituzione il substrato adatto a volgere in una determinata direzione patologica, si impianta il quadro morboso. Sono chiare queste note endocrine appunto nello stato timolinfatico, decorrente con linfocitosi più o meno spiccata (Hart-Wollbach) monocitosi e neutropenia assoluta, come spesso si trovano le stesse note sindromiche endocrine della costituzione linfoide, proprio in quei leucemici linfoidi che tali diventano nell'epoca prepubere. In questi infatti a malattia dichiarata noi non avremmo più altri mezzi d'ordine ematologico ed in parte anche clinico che ci consentano la differenziazione costituzionale pregressa. Teniamo anche presente che « le note del linfatismo si trovano accumulate nell'età infantile in due ectopie antitetiche quali l'abito pastoso ed eretistico » che al massimo grado le possono presentare (Schiassi). Tuttavia l'ectipia costituzionale è basale per il « linfatismo » e linfatismo e deviata relazione ormonica hanno legami positivi su base anatomica, in quanto questa condizione, considerata sotto il punto di vista costituzionale diatesico, si accompagna ad aumento della tiroide, ipoplasia o aplasia della midollare surrenale, deficenza parenchimatosa del testicolo o dell'ovaio (Bartel, Kyrle, Hermann).

Endocrinopatia o discrinia, costituzione deviata, sono dunque abitualmente binomio di causa ed effetto in endocrinologia ed in questi termini si può ben ragionare, dopo quanto si è detto, anche nella emopatia leucemica per un momento considerata come lo sviluppo patologico di una predisposizione endocrino-emopoieto-costituzionale.

Così che oggi, con Ferrata, Fieschi, Zelaschi ecc. possiamo completare sinteticamente la preposizione basale costituzionale del De Giovanni, affacciando l'ipotesi che la leucemia « comunque ideata nel suo meccanismo genetico, risulti profondamente radicata su di un terreno organico a speciale impronta costituzionale, cioè a speciale orientamento endocrino-simpatico ».

In che consiste questa anomalia: antagonismo in eccesso o carenza di quegli stimoli (ormonici) che in proporzione fisiologica mantengono l'equi-

librio e deviati nella loro essenza o nel loro dosaggio fanno dell'un tessuto il prevalente sull'altro?

Noi abbiamo dianzi discusso e concluso che siamo sprovvisti di mezzi per giudicare se fisiologicamente il midollo osseo sia regolato nella sua attività da una funzione neuro-ormonica definita, seppure questa ci appaia indefinitamente sospettabile nella varia partecipazione ematica a quadri endocrinopoietici diversi. V'è una affermazione del Naegeli la quale dice « poichè nel midollo delle ossa non vi sono terminazioni nervose, bisogna invocare un'azione chimica ormonale regolatrice della funzione linfo-mieloide ». E dell'esistenza di un quid regolatore che subisce e provoca variazioni di tono, se ne avrebbe ancora una dimostrazione fisiologica nella prevalenza abituale del sistema linfatico appunto nei primi anni di vita quando nell'ortogenesi subisce parallelamente al timo il massimo impulso e dal subentrare ad esso, pure abituale, in seguito a riduzione fino all'atrofia senile, del periodo mieloide col progredire degli anni cioè appunto col mutare e con l'equilibrarsi del sistema neuro-endocrino. Quando prevale il timo e domina il tessuto linfatico, cioè sotto i 10 anni, le sue tendenze fisiopatologiche concludono in una prevalenza appunto delle leucemie linfatiche: sarebbe questo dunque il periodo ormonicamente linfogeno dianzi discusso e nel caso delle leucemie divenuto linfopatogeno. Con l'ulteriore sviluppo somatico e quindi endocrinico, vengono a mutare i fatti di correlazione ghiandolare per assestamento funzionale degli uni, ulteriore sviluppo, predominino, così come esaurimento degli altri. Ecco che da ciò, per ragione endocrina, potrebbero nascere tra l'altro le costituzioni mieloidi o mielogene, che si sviluppano patologicamente in mielopatogene, donde la leucemia mieloide assai più frequente dopo la pubertà. Così come potrebbero persistere, per mancato assestamento ormonico, le note funzionali e le tendenze proprie allo stato linfogeno in modo da spiegare quelle leucemie linfatiche che insorgono in età più avanzata. Di fatto, anche nell'adulto si rinvengono casi di preminente sviluppo del sistema linfatico, nel senso dianzi inteso, sviluppo che si deve considerare come primitivo dato che non affiorano cause che lo giustificano come secondario.

Ciò è sommariamente sintetizzato nella frase del Naegeli stesso: « mentre in condizioni normali i due sistemi rimangono coordinati in un armonico equilibrio, in seguito ad una disarmonia delle funzioni ormoniche prevale uno dei sistemi e si riduce l'altro, organizzandosi così l'iperplasia linfoadenoide o quella mieloide ».

Ma riducendo così a questioni incretologiche la etiopatogenesi delle leucemie croniche, è chiaro che potremmo anche ammettere l'eventualità di una prevalenza in via ormonica dell'un sistema sull'altro per ragioni squisitamente patologiche, che cioè eventualmente agiscano su individui normalmente evoluti od anche in via fisiologica di assestamento endocrino, in individui cioè non tendenzialmente per via costituzionale leucocito-patogeni. È questione di intravedere più etiologica o solo più patogenetica la teoria endocrina che stiamo analizzando a partire dalla costituzione e ben potremmo pensare che uno stimolo patologico unico possa anche deviare in un senso o nell'altro, tramite o meno la costituzione, l'indirizzo cito-evolutivo tendenziale latente ora supposto con criteri costituzionalistici. Un conforto lontano

a questa possibilità ci verrebbe dalle conoscenze che un medesimo agente o virus infettivo nelle leucemie dei polli, sarebbe ad esempio in grado di riprodurre ora forme mieloidi ora forme linfoidi (Ellermann), forse per ragioni di ambiente recettore, mentre nella patologia umana sappiamo essere discussa e quasi concordemente non più accettata, probabilmente in base alla più acuta diagnostica ematica differenziale, l'esistenza di una forma di *leucemia mista*. Ciò mostrerebbe che una è la tendenza citoevolutiva in senso leucemico, vuoi essa sia esclusivamente per via ormonale, vuoi di natura infettiva, tramite il sistema endocrino e magari neuro-vegetativo.

Discutibile, sopratutto per mancanza di dati neuroistologici, è anche se le due sezioni del sistema nervoso vegetativo abbiano dei compiti distinti nella reattività ematica e se a ciascuna di esse, in ragione di vagotonia e di simpaticotonia o di più complesse distonie anfotere, vada riportato il quadro ematico proprio alle costituzioni mieloidi e linfoidi, potendo tali orientamenti neuro-vegetativi costituire la base per un indirizzo cito-evolutivo unilateralmente deviato a partire dal tipo di reattività midollare fisiologica, fino alle direttive istopatogenetiche delle leucemie. Così come s'è tentato di dimostrare che l'adrenalina e l'atropina modificano temporaneamente la citologia del sangue tramite il sistema neuro-vegetativo (Abl, Frey, Tonietti).

Infatti nello studio sperimentale degli ormoni è necessario riferci al tono neuro-vegetativo del soggetto in esame, che riesce esplicativo anche nei riguardi della sua reattività emetica, così come tutte le modificazioni osservate nella patologia endocrina, che rivestono magari un generico significato diagnostico, vanno giudicate caso per caso e riportate alle stigmate neuro-vegetative proprie di ciascuna condizione morbosa e di ciascun individuo, in maniera che il loro rilievo bruto venga elevato al ruolo di una congrua interpretazione che le giustifichi attraverso la loro varietà, nel loro intimo significato.

L'azione neuro-vegetativa prevalente delle principali ghiandole endocrine sulla crasi ematica, distinta a seconda dell'ormone in causa in anfotera, orto-simpatica e vagale, analizzata nelle ricerche di Donini e Soldi risulterebbe in senso ematico il più frequentemente agire per via anfotera, interessando cioè ad un tempo l'uno e l'altro neuro-sistema. Notevole nei risultati ottenuti, la funzione complessa dell'ipofisi, ritenuta fino ad oggi tipicamente ortosimpatica, che ha rivelato viceversa, negli esperimenti di questi ricercatori, un'attitudine ad un tempo ematologicamente vagotonica.

Non mi soffermo che a prospettare tutti questi problemi più vicini alle nostre direttive e che dominano la concezione cui trae l'esperimento che abbiamo iniziato, sorvolando sulla complessità di ciascuno di essi che vive ancora nella incertezza di più precise delucidazioni.

Dopo aver genericamente accettata in via ipotetica questa supposta distonia a valore leucemico dell'emopoiesi, insediatasi in base ai precetti costituzionalistici sviluppati dalla scuola del De Giovanni, perseguitasi per via ormonale secondo le vedute patogenetiche del Naegeli, ed esserci fatti di essa partigiani, dopo numerose considerazioni che consentono di scartare come meno

probabili altre ipotesi etiopatogenetiche (1), possiamo addentrarci ancor più nel cuore di questa ipotesi per giungere ad ulteriori deduzioni.

Mi si consenta di proseguire in quest'ordine di ragionamento, che esula, credo per la prima volta, dall'indirizzo istologico ed obbiettivo avuto dai miei Maestri: avvertendo che mi lascio indurre a questa ulteriore disquisizione, che può ben essere ironicamente giudicata come « artistica », solo perchè d'altra parte essa mi ha permesso di insediare le esperienze che sto per esporre e che hanno certamente la loro solida base dimostrativa nelle osservazioni conseguenziali.

La patologia del resto è ricca di esempi per cui col metodo deduttivo come induttivo, anche se si parte da presupposti sospetti ma non dimostrati, criticabili ma non del tutto infondati, si è potuto giungere a svelare principi fisiologici e fisiopatologici, così come uno stimolo patologico per la sua intensità spiccata rispetto al normale tono cinetico di un determinato sistema, può esserne l'indicatore, può incriminare cioè come stazione regolatrice di una determinata funzionalità somatica la sorgente su cui patologicamente si riflette.

Partiti dunque dal concetto che negli stati leucemici possa essere turbato un equilibrio ormonico ancora ignoto nell'emopoiesi normale, sia direttamente che in linea nervosa e magari elettrolitica (sistema neuro-vegetativo in senso di Krauss), se anatomizziamo vieppiù, se analizziamo questo supposto principio ormonale fisiologicamente leucoregolatore, possiamo ammettere che diverso sia l'ormone, o quanto meno diverse le proporzioni in cui esercita la sua attività in quanto capace di equilibrare appunto, in ragione di un armonica proporzione fra stimoli e inibizione, gli elementi che compongono la citologia del sangue. Ciò anche se unicisti si sia, modificando allora il ragionamento in senso di un'attività bensì ormonica regolatrice, arbitra dell'indirizzo evolutivo della cellula stipite e della corrispettiva maturazione e liberazione globulare in circolo. Chissà, come abbiamo più sopra enunciato, che proprio le singole sezioni del sistema nervoso vegetativo nella loro prevalenza costituzionale, non siano appunto il tramite di un indirizzo linfogeno o mielogeno quando entra in azione un quid etiologico con valore leucemico.

(1) La istopatogenesi delle leucemie dopo un lungo periodo di ricerche istologiche e discussioni istogenetiche, che sarebbe qui inopportuno elencare, trova ormai nella iperplasia mieloide e linfoide e nella metaplasia reticolo-endoteliale secondo le primitive vedute di Erlich, sviluppate da Ferrata e da Naegeli, la sua direttiva morbosa dimostrata e quasi universalmente accettata.

L'etiopatogenesi delle leucemie invece, riassunta in base a dati retrospettivi, merita soltanto poche parole, in quanto molto si è cercato e moltissimo si è deviato dalla realtà, senza giungere ad alcun dato concreto. Dopo aver scisso fondamentalmente i quadri delle leucemie croniche da quelle acute, sopratutto in base al loro andamento clinico, per le forme croniche la teoria traumatica e quella infettiva d'ordine parassitario, sono state prospettate volta a volta con scarsa fortuna sperimentale, sostenute l'una da alcune coincidenze cliniche, l'altra dalla descrizione di supposti agenti infettivi, specie endoleucocitari di natura protozoaria (leucozoi), non ulteriormente confermati.

Le note infettive e flogistiche mancando rispettivamente nel quadro clinico della malattia, criteri sperimentali essendo riusciti negativi per la infettività della forma umana, abbiamo perciò elementi che ci allontanano dall'ordine di ricerche che tanto furono infruttuosamente in voga per il passato.

Se passiamo alla patologia, alle leucemie croniche, e applichiamo questa *analisi ormo-regolatrice* ora avanzata, dobbiamo ammettere che diverso sia l'ormone che provoca il diffuso indirizzo citoevolutivo in senso linfocitogeno aut in senso mieloide, come diversa è la clinica e la citologia della leucemia linfatica e della mieloide, come distintamente vengono considerati anche fisiologicamente (su basi morfologiche e funzionali) linfociti e granulociti.

Orbene fra tessuto granulopoietico (serie mieloide) e linfopoietico (serie linfoide) esistono rapporti fissati dalla fisiologia; i due sistemi sembrano reagire specificamente a stimoli diversi e patologici. A prescindere dalle prevalenze relative dei due singoli sistemi, ripetiamo in questo momento critico del ragionamento, che lo stato timolinfatico è un esempio tipico di linfocitosi assoluta (tissurale ed ematica) lo stato o costituzione mieloide, nella sua dichiarazione reattiva eccezionalmente spiccata, può a traverso la neutrofilia, ad es. d'ordine anemico semplice od anche infettiva esagerate, costituire un esempio comune di prevalenza funzionale reattiva del sistema mieloide.

Indipendenza funzionale, anche se genesi comune, diversa risposta agli stimoli, varia prevalenza nelle varie età della vita, non vogliono ancora dire *antagonismo* poichè potrebbe esservi sola *indifferenza*. Comunque se indifferenza vi è, due dovrebbero essere di necessità gli ormoni che regolano queste due serie distinte, mentre se v'è antagonismo può trattarsi di ormone indipendente ma antitetico come anche di ormone complesso anfiregolatore (anfotero).

Giusta la patogenesi ora discussa, nel leucemico potrà esservi o sopraffazione passiva del tessuto linfatico nel caso di leucemia mieloide e del mieloide nel caso di metaplasia linfoide, o inibizione per sopraffazione quindi attiva ormonale reciproca nelle due forme di leucemia, che termina con la vittoria dell'increto prevalente e della sua corrispondente espressione citologica.

Dunque nel sangue dell'uno si potrebbe avere tra l'altro ormoni in eccesso verso un orientamento leucocitario od ormoni in difetto verso l'orientamento opposto, ormone funzionalmente deviato, assenza di ormone anfotero per cui il tono citoevolutivo diviene libero di seguire le sue tendenze costituzionali individuali. Così come al di fuori del campo incretologico, altri fattori antagonisti patologici potrebbero rispettivamente albergare nei singoli ambienti cito-umorali leucemici. Dunque una trasfusione di sangue mieloide ad un linfoide e viceversa potrebbe anche apportare, base la teoria ormonale, e il concetto fisiologico sulla natura e sede circolatoria degli ormoni, quanto all'altro manca oppure ciò che per essere in eccesso nell'uno, quanto frena, per antagonismo, l'iperattività della frazione di ormone in causa nel soggetto trasfuso. Ma la questione, in questo modo progettata, è troppo unilaterale e non tiene conto a pieno delle conoscenze moderne dovute allo studio della incretologia e delle sue corrispondenti indicazioni incretoterapiche.

Con la trasfusione di sangue in orientamento citologico inverso rispetto al recettore, si vuol cercare di sfruttare ad un tempo le caratteristiche costitutive e funzionali della sua componente umorale, che si presuppone essere ambiente atto e armonico a quel determinato orientamento citologico, con-

tenere un quid patologico compatibile se non favorevole ad esso, deviato in senso endocrinopatico parallelamente alla citologia della forma leucemica.

Ad esempio con queste direttive, confortate come si è ribadito più volte dalle conoscenze sulla natura e abituale sede circolatoria degli increti, l'esperimento procede a caso in quanto, pur rimanendo nell'ambito di essi, potrebbe analizzarsi secondo la grammatica incretologica in ormoni veri e propri (*hormones* nel senso di Starling = agenti stimolatori), *schaloni* (*chalones* nel senso di Schafer = agenti inibitori) e *armozoni* (*hormozones* = agenti regolatori), componenti la cui individualità oggi si tende tuttavia a discutere.

Il significato di questi increti nelle loro varianti funzionali viene poi modernamente sempre più amplificato, così che il loro numero risulta in continuo aumento, in quanto che ogni tessuto, endocrinologicamente inteso avrebbe una secrezione « che appartiene a tutti i tessuti » (Cheffer) anche forse a quello leucocitario (ormone di accrescimento, fermenti endoleucocitari). Di questi ultimi l'*ambiente umorale è il nutrimento, il tramite nutritizio diretto e indiretto, il tramite di correlazione per un congruo scambio dei prodotti reciproci delle singole attività, così come ogni tessuto sembra capace, per ragioni intimamente biochimiche, di conferire caratteristiche evolutive proprie agli innesti biologicamente compatibili.*

L'analisi ora sommariamente ricordata circa gli increti e le loro diverse modalità di azione trova un riscontro dimostrativo nei vari metodi opoterapici: l'opoterapia sostituiva, l'O. eccitatrice, l'O. indiretta, l'O. regolatrice, l'O. antagonista, l'O. inibitrice, l'O. pluriglandolare, tutte varianti e compenti che mettiamo in discussione ed in opera quando ci proponiamo la cura di una endocrinopatia, essenziale o sintomatica che sia, e che d'altra parte rientrano senza possibilità di discriminazione nelle direttive della teoria endocrina delle leucemie croniche.

Ecco che, nel caso concreto, possiamo fermarci in gruppo su queste componenti umorali del terreno su cui si svolge il processo morboso, ciascuna delle quali può essere suscettiva di deviazione patologica, quando sospettiamo che ad anomale funzioni o alterata correlazione di ghiandole a secrezione interna, possa essere legata almeno la patogenesi della malattia. Così come ci interessa di conoscere l'attività della componente citologica inversa sul terreno recettore.

Tutte queste componenti, frutto del potere incretogeno delle stazioni ghiandolari, si riversano nel circolo, libera sede della loro attività agendo a distanza tramite la circolazione, non diversamente da come l'ossigeno raccolto e fissato dal globulo rosso nel polmone viene distribuito in tutti i tessuti. Quindi gli increti per definizione circolano nel sangue, versati nei vasi efferenti come prodotti di elaborazione ghiandolare, per modo che appunto nel sangue venoso di deflusso sono stati dimostrati in concentrazione sufficiente a rivelarne l'attività specifica. Nel sangue periferico sono talora, non sempre, dimostrabili con « test biologici » delicati che talora sfuggono sopratutto ad un severo dosaggio, per quanto la loro presenza negli umori, oltre che nel siero di sangue, sia ormai dimostrata genericamente e quindi diffusamente accettata.

Ma ancora al di fuori di una stretta concezione ormonale che intenda compensare le reciproche carenze o fornire un eccesso di principi leuco-an-

tagonisti e leuco-agonisti, nel senso più dignitoso di una vera e propria emocrinoterapia specifica, col qual termine molti intendono oggi le stesse autoemo-inoculazioni di sangue (autoemoterapia), *si potrebbe anche pensare, per analogia a quanto si verifica attraverso stimoli emopoietici vari, che gli elementi morfologici in carenza nei singoli casi, apportati massivamente ed in alta percentuale con la trasfusione, sia con la loro presenza che con la loro natura chimica, coi loro fermenti, proteine, nucleinati, ecc., previa leucolisi, possano anche apportare stimolo specifico per natura costituitiva ed in ragione di carenza patologica e magari iniziare un risveglio di attività in quel distretto emopoietico che volge fatalmente e progressivamente ad esaurimento.*

Perciò, anche se si interpreta, secondo alcune opinioni (Miyagawa e Haberlandt), l'azione eccitante sulla leucopoiesi come indiretta, in funzione di distruzione primaria di leucociti, il cui materiale risulterebbe per sua costituzione, il mezzo di eccitazione midollare (ormoni d'accrescimento di Haberlandt), mutando direttiva teorica ed incriminando la sede citologica anzichè umorale degli stimoli, non togliamo valore, anche in questo senso inteso, all'esperimento di trasfusione reciproca interleucemica, poichè si tratterebbe in conclusione di sostanze specifiche che liberate e riassorbite sono atte a provocare la ripresa funzionale di cellule della stessa specie in via di assoluta sostituzione, od anche secondo le vedute di Carrel, a favorire una evoluzione fibroblastica in sede di deviazione istogenetica.

Del resto abbiamo presenti le importanti e originalissime ricerche di Borghi che vertono sulla questione patogenetica delle leucemie, le quali dimostrano felicemente l'attitudine omo-istio-leuco-tropa d'un trattamento sperimentale con leucociti eterologhi e perfino omologhi. Nei topi bianchi e nel coniglio la induzione prolungata endovena di gl. bianchi isolati, provoca una stimolazione specifica del sistema reticolo-istiocitario e conseguenti quadri di proliferazione mieloide, assai marcati nella milza, nel fegato e nelle ghiandole linfatiche. L'A. raffronta queste modificazioni tissurali delle cellule polimorfovalenti nella loro espressione simil-leucemica, alla istogenesi delle leucemie e le interpreta, fedele al concetto di proliferazione cellulare come conseguenza di stimoli operati da principi contenuti nelle cellule omologhe, come legati ad uno stimolo specifico indotto sul sistema omologo da parte di sostanze speciali che si liberano dalla dissoluzione dei leucociti apportati.

Fin dal 1927 studiando gli effetti, sperimentali di alcuni sieri leucemici e mielotossici artificiali accanto a quelli del sangue leucemico in toto sugli organi emopoietici, avevamo anche noi osservato come negli animali in trattamento (cavia, topolino) si verificassero nella milza e nelle ghiandole linfatiche tentativi di metaplasia mieloide sotto forma di nidi circoscritti accanto a focolai degenerativi e poi atrofici in altri distretti, specie nel midollo osseo. Allora però non osammo interpretare altrimenti questi timidi tentativi rigenerativi che come fenomeni di compenso indiretti e conseguenziali all'attività mielotossica del sangue e dei sieri impiegati in quanto di natura eterologa, fenomeni, che non si verificherebbero con sieri o sangue omologo negli stessi termini sperimentali adoperati. E per questa ragione non sapremmo variare decisamente oggi l'interpretazione data in quelle pri-

me esperienze, alla luce sopratutto degli studi del Banti che hanno consacrato le caratteristiche lesioni tossiche tissurali da sieri eterogenei. Però esperimenti ulteriori, anche a prescindere dalle concezioni moderne circa il tropismo ciclico tissurale, nel senso di alternanza fra distruzione e rigenerazione che si integrano, culminano in senso leucocitario nei risultati ottenuti dal Borghi con ricerche che vertono oltre che su l'innesto di leucociti eterologhi anche di leucociti omologhi, nel qual caso non è facile opporsi alla concezione stimolatrice con la quale l'A. spiega appunto l'insorgenza di focolai diffusi simil-leucemici, ed è conveniente propendere per un'azione specifica leucocitaria che, nel caso delle leucemie, potrebbe anche divenire ancor più specifica in senso patologico rispetto cioè alla individualità stessa del leucocita leucemico.

È questo in conclusione un lato del problema che ci proponiamo del pari di indagare con le esperienze di trasfusione interleucemica crociata sul materiale biopsico che ci sarà consentito di raccogliere.

Fino qui la teoria e la logica conseguenziale, i fatti dimostrati e quelli tuttora discussi. Giustificato l'esperimento, nella seconda parte del lavoro, esporrò alcuni dati obbiettivi conseguenziali all'espletazione del saggio incretologico proposto in base alla teoria patogenetica endocrino-(neuro)-umorale delle leucemie croniche sviluppata nelle varianti specifiche e aspecifiche cui si presta, esperimenti che ritengo nuovi negli annali delle ricerche condotte in campo umano leucemico.

*
* *

In conclusione, compiuta un'analisi minuta della teoria che suppone di natura endocrina il substrato etiopatogenetico del disguido cito-evolutivo cui si impianta il quadro istopatogenetico delle leucemie croniche, tentiamo di dimostrare come questa concezione, molto criticata per il passato, tragga oggi maggiori possibilità di considerazione se non ancora di vita, a partire dai legami che la congiungono alle anziane concezioni della scuola costituzionalista italiana:

1) per ulteriori dati funzionali e fisiopatologici acquisiti mediante la sperimentazione inerenti la leucopoiesi e la leucoreattività;

2) per fatti di analogia con quanto si è dimostrato accadere nella fisiopatologia del sangue in numerosi stati morbosi da carenza ormonica e per criteri terapeutici conseguenziali;

3) in base alle più complete conoscenze circa la natura, attributi, sede e significato funzionale degli increti.

Per queste ragioni considera giustificato un tentativo di trasfusione reciproca tra pazienti affetti da leucemia cronica nel duplice indirizzo citoevolutivo rispettivamente linfoide e mieloide, appartenenti a gruppi sanguigni compatibili, allo scopo di stimolare, inibire, integrare comunque favorevolmente mediante la componente umorale od anche citologia del sangue trasfuso (secondo concetti che non è possibile analizzare nella contrazione riassuntiva, ma che sono ampiamente esaminati in corso di trattazione), base la teoria costituzionale e ormonica e le nozioni sulla stimolazione omologa dei tessuti a traverso principi liberati dalla loro stessa disintegrazione (ormoni

di accrescimento), tramite i prodotti cito-umorali di un orientamento istogenetico inverso, le carenze o gli eccessi d'ordine ormonico che eventualmente sostengono il disguido cito-evolutivo diatesico o squisitamente patologico che sia, il quale può rappresentare una deviazione istopatogenetica endocrinologicamente antagonista, attiva o passiva, del normale equilibrio proporzionale nella evoluzione e corrispondente liberazione ematica dei prodotti della leucopoiesi.

Critica e sostiene l'opportunità di condurre a termine un simile esperimento che è reso possibile nella sua attuazione interumana da criteri di analogia evolutiva e prognostica tra le due forme di linfoadenosi leucemica cronica e mielosi leucemica cronica, nonchè dalla negatività delle indagini sperimentali già condotte sull'uomo e dirette a dimostrare la natura infettiva della malattia, almeno per quanto riguarda la forma cronica.

In ogni caso, specie se esista una differenza di leucocitosi iniziale oltre che qualitativa, come è attribuito dalle due forme di leucemia messe a confronto, anche quantitativa assai rilevante, l'esito dell'esperimento si presta a molteplici rilievi obbiettivi di rilevante interesse ematologico, in particolare quelli che riguardano la biologia leucocitaria nell'individuo ospite (1).

RIASSUNTO.

L'A. considera giustificati tentativi di trasfusione interleucemica in un duplice intento: 1) *in senso umorale*, secondo direttive incretologiche già riassunte in una precedente comunicazione e qui ampiamente analizzate in corso di trattazione, ma che non è possibile, per loro complessità, esporre in una contrazione riassuntiva; 2) *in senso citologico*, in base a moderne vedute sul ricambio cellulare, in primo luogo a riguardo della auto-stimolazione dei tessuti a traverso principi che si vengono liberando dalla loro stessa disintegrazione (ormoni di disfacimento in senso genetico, ormoni di accrescimento in senso cinetico) specificamente, nel caso concreto considerando la leucocateresi a sede fisiologica prevalentemente splenica e polmonare nelle sue eventuali modificazioni fisiopatologiche, come tramite di stimolazione omologa in terreno leucopoietico a citologia tendenzialmente opposta.

A parte le direttive sucitate, la biologia dei leucociti indotti massivamente in ambiente ematico citologicamente diverso, specie se contemporaneamente in dislivello leucocitario quantitativo, costituisce uno scopo immediato delle ricerche proposte.

Criteri di analogia clinica, evolutiva e prognostica consentono l'esperimento, così come la negatività infettiva sperimentale ormai accertata.

---

(1) Le consultazioni bibliografiche sono indicate complessivamente nella II parte del lavoro.

IV.

Clinica delle malattie dell'apparato respiratorio
della R. Università di Roma.
Direttore: On. Prof. E. Morelli.

Ricerca di una eventuale bacillemia tubercolare durante le polmoniti lobari e le malattie anergizzanti.

G. Daddi
Aiuto e lib. docente

A. Fabris
Aiuto Osp. Riuniti

Stando alle ricerche di Loewenstein e collab. numerose malattie ad etiologia ignota, o comunque non chiaramente tubercolari (reumatismo articolare acuto, reumatismo cron., eritema nodoso, eritema indurato di Bazin, sarcoide di Boeck, sclerosi multipla, schizofrenia, neurite retrobulbare ecc.), sarebbero di origine tubercolare, poichè nel sangue circolante di individui affetti da esse si potrebbero trovare con notevole frequenza dei b. Koch.

A parte il fatto che i dati di questi AA. non hanno avuto conferma in una quantità di ricerche successive, anche la loro interpretazione è controversa. Infatti, secondo Loewenstein la presenza di b. K. nel sangue depone chiaramente per un'etiologia tubercolare delle singole malattie sovra elencate, dal momento che più di 3000 esami di controllo compiuti dall'A. in persone sane o pazienti di altre malattie (gonorrea, sifilide, psoriasi, carcinoma, polmonite lobare, setticemie ecc.) hanno dato costantemente esito negativo. Loewenstein afferma quindi esplicitamente che, allo stesso modo come la presenza di b. K. nello sputo o nei tessuti porta alla diagnosi di malattia tubercolare, così anche alla presenza di b. K. nel sangue non si deve negare un certo valore clinico.

Viceversa altri ricercatori, sulla scorta di osservazioni fatte in individui colpiti da malattie acute diverse, ritengono che i b. K. vivi e virulenti presenti in focolai muti possano, sotto la spinta di un nuovo stato morboso, passare in circolo senza determinare alcuna nuova lesione tubercolare. I b. K. in queste condizioni avrebbero il valore dei cosidetti « germi di sortita », termine col quale dopo i lavori di M. Nicolle si designano i germi patogeni, presenti nell'organismo ma inattivi, che in particolari stati infettivi possono mobilizzarsi e passare in circolo pur senza assumere la funzione di agenti patogenici specifici: così, nel corso di polmoniti lobari si possono trovare germi del paratifo B senza che si abbia infezione tifosa; nel sangue dei pestosi si possono trovare pneumococchi senza che si verifichino polmoniti ecc.

L'ipotesi che i b. K. potessero passare in circolo senza dare lesioni era già stata avanzata nel 1924 da Cordier: però è solo con la recente grande ripresa degli studi su la bacillemia tubercolare che l'idea di b. K. presenti nel sangue come « germi di sortita » si fa strada, particolarmente in Francia, e viene accettata da studiosi autorevoli come Sergent.

Nel 1932 Troisier e De Sanctis Monaldi, ricercando la bacillemia tbc. in 66 casi di malattia acuta (polmonite, broncopolmonite, tifo, paratifo A e B, scarlattina, roseola ecc.) comunicano di aver avuto 3 reperti positivi: in un caso mortale di setticemia streptococcica impiantato su un'endocardite reumatica, senza lesioni tubercolari nei polmoni; in un caso di polmonite franca guarito senza complicazione e in un caso mortale di meningite cerebro-spinale. De Sanctis Monaldi ha anche affrontata sperimentalmente la questione: infettando con br. Bang cavie tubercolose, ha potuto osservare come in queste la bacillemia tbc. fosse più frequente che nei controlli.

Gualdi, esaminando colturalmente e con l'inoculazione in cavie i campioni di sangue di 10 bambini affetti da difterite, roseola o per-tosse, riferisce di aver ottenuto nelle cavie una volta un'infezione da b. K. e due volte un quadro di lesioni da ultravirus tbc.

Mach e Mach a loro volta trovano bacillemia tubercolare in un caso di endocardite streptococcica, in una setticopioemia stafilococcica ed in un caso di carcinoma della laringe con focolai gangrenosi polmonari multipli.

Anche Popper, Bodart e Schindler accertano microscopicamente la presenza di b. ac.-resistenti nel sangue prelevato da cadaveri di individui morti per affezioni settiche febbrili: una sepsi criptogenetica di lunga durata ed un'infezione dell'avambraccio consecutiva ad un trauma. Sono questi gli unici 2 reperti positivi (che gli AA. non considerano come probativi per una bacillemia tubercolare) ottenuti su 21 casi.

Infine Meller descrive il caso di una bacillemia tbc. verificatasi in una donna affetta da oftalmia streptococcica purulenta, metastatica ad un'infezione del parametrio.

Casi simili sono stati descritti da Coste e da Rist, il quale ultimo ritiene che i b. K. provengano da piccoli focolai latenti, ma in grado di mantenere una reattività antitubercolare discretamente efficiente, tanto da impedire che i b. K. circolanti provochino nuove lesioni. Quindi, la bacillemia tubercolare anzichè deporre per una origine specifica delle diverse malattie acute in cui è stata accertata, sembra dimostrare proprio l'opposto.

Già da questi brevi cenni bibliografici, anche senza voler prendere in esame l'importante letteratura circa l'etiologia tubercolare del reumatismo e di alcune malattie nervose, appare nettamente delineato il contrasto di opinioni circa il reale significato dei b. K. eventualmente presenti nel sangue di numerosi malati non tubercolosi.

Poichè già uno di noi (Daddi) si è largamente occupato della presenza del b. K. nel sangue dei tubercolosi abbiamo creduto opportuno ricercare la bacillemia tbc.: *a*) nelle polmoniti lobari, che forse anche meccanicamente con l'ingorgo delle ghiandole dell'ilo, possono determinare il passaggio in circolo

di b. K.; *b*) nelle malattie cosidette anergizzanti, nelle quali la mobilizzazione di b. K. oltre che per lo stato infettivo acuto, potrebbe avvenire anche per la momentanea caduta dei poteri di difesa dell'organismo. L'accertamento di una bacillemia tubercolare in queste ultime affezioni sarebbe di notevole importanza in quanto potrebbe servire a localizzare nel tempo, indicandone anche il meccanismo patogenetico, parte almeno delle prime disseminazioni post-primarie.

Tecnica. — In accordo ai risultati degli AA. più recenti, che dimostrano come per l'accertamento dei b. K. nel sangue non sia indispensabile la tecnica di Loewenstein, abbiano seguìto il procedimento adottato con successo in precedenti ricerche da uno di noi.

Il sangue prelevato mediante venopuntura (cc. 10 circa), venne raccolto direttamente in provette da centrifuga sterili contenenti cc. 3 di citrato di sodio al 10 % e centrifugato per 15' a 3500-4000 giri. Decantato il plasma e dopo aver accuratamente mescolato lo strato leucocitario superficiale con la massa dei gl. r., il sedimento globulare venne direttamente seminato su 6 provettoni di terreno Petragnani (3 normali e 3 con cera all'1 %) nella quantità di cc. 0,10-0,15 per provettone, ed inoculato a due cavie. Ogni cavia fu iniettata con cc. 0,10 in un ganglio cervicale e con cc. 0,40 sotto cute alla regione inguinale.

I provettoni furono tenuti per due mesi in termostato ed esaminati settimanalmente: ogni volta che sorse il sospetto di uno sviluppo iniziale, si procedette alla ricerca microscopica dei b. K. negli strisci fatti raschiando la superficie dei provettoni.

Le cavie vennero lasciate in vita per 3 mesi circa e poi sacrificate. Per alcuni animali morti poco tempo dopo l'inoculazione per cause non ben precisabili, si eseguirono i passaggi degli organi linfatici (ghiandole, milza) prelevati e preparati sterilmente, in altre cavie, sempre senza riuscire ad avere lo sviluppo di un'affezione tubercolare.

I casi da noi esaminati sono stati 100, così suddivisi: n. 50 polmoniti lobari, n. 50 casi morbillo.

Dei polmonitici, 8 morirono nell'acme della malattia o poco dopo; negli altri, a parte alcune risoluzioni ritardate o complicazioni di vario genere, la malattia fece il suo corso normale. Dei morbillosi, nessuno venne a morte e nessuno presentò segni di malattia tubercolare.

Nella massima parte dei polmonitici il sangue fu prelevato fra la VI^a e VII^a giornata: mai prima della IV^a ed in tre soli casi nel periodo di risoluzione. Anche fra i morbillosi la maggioranza di prelievi venne eseguita durante la malattia in atto.

I risultati delle nostre indagini, molto lunghe e pazienti, si riassumono brevemente: in tutti i casi, per alcuni dei quali si è ripetuto l'esame su campioni di sangue prelevati in tempi successivi, i risultati sia della ricerca culturale che dell'inoculazione in cavie, furono negativi, non essendosi mai riscontrata alcuna lesione che potesse neppure far pensare ad una tubercolosi da inoculazione.

Questi nostri risultati completamente negativi circa la presenza di b. K.

nel sangue dei polmonitici e dei morbillosi, si accordano con quelli di altri AA., Loewenstein compreso, e ci inducono a pensare che nelle malattie infettive acute la bacillemia tubercolare, anche come fenomeno transitorio ed inoffensivo da germi di sortita, debba essere molto difficile a riscontrarsi, sia perchè rappresenta un'evenienza veramente rara, sia perchè, come è molto probabile, si tratta di un episodio quanto mai effimero e pronto a dileguarsi.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno ricercata culturalmente e con l'inoculazione in cavia la bacillemia tubercolare in 50 casi di polmonite lobare ed in 50 casi di morbillo, sempre con esito negativo.

BIBLIOGRAFIA.

CORDIER. Lyon méd., 1924.
DADDI. Lotta contro la tbc., luglio 1935.
GUALDI. C. r. S. Biol., t. 112, 956, 1933.
MELLER. Abhand. d. Augenheilk. u. Grenzgeb, 1935.
POPPER, BODART, SCHINDLER. Virchow Arch., B. 286, 627.
TROISIER, DE SANCTIS MONALDI. Ann. Inst. Past., t. 49, 614, 1932.

V.

Ospedale S. Spirito in Sassia - Sala Bacci - Roma
Prof. Nazari Alessio, primario.

Linfogranuloma maligno e tubercolosi. Valore della diagnosi istopatologica.

Dott. Arrigo Di Porto.

L'osservazione di un decorso clinico non comune di un caso di granuloma di Hodgkin misto ad affezione tubercolare, la cui diagnosi fu potuta porre con precisione solo dopo la necroscopia, mi dà l'opportunità di riferire ancora su detta sindrome, spesso atipica, di non facile riconoscimento anche con la biopsia e sull'importanza del relativo esame istologico.

* * *

Le varie ipotesi avanzate sull'etiologia del morbo di Hodgkin o di Sternberg si possono così compendiare: nessuna importanza più si annette ai vari germi che si era creduto intravedere nei granulomi quali il corimbacterium di Benting, i vari protozoi di Bjron-Bromwell, Bruse ecc. malgrado l'affermazione del Morawitz che non pone in dubbio l'esistenza di un germe specifico sin ora ignoto che provochi il granuloma.

Da alcuni si è voluta sospettare la possibilità che i linfomi di Sternberg si impiantassero su terreno luetico dato che alle volte la R. W. è stata trovata positiva (Caan, Ziegler), ma la reazione Wassermann positiva non è criterio sufficiente per affermare la natura dell'affezione e le cure specifiche hanno sempre dato risultato negativo.

Viceversa dopo che lo Sternberg (1898) ricercando su 18 casi di linfogranulomatosi rinveniva lesioni tubercolari di uno o più organi su 15 di essi, fu fondatamente emessa l'ipotesi di una stretta relazione tra morbo di Hodgkin e tubercolosi, ed ancora oggi nella serie di casi che si presentano i vari ricercatori indagano sulla possibile esistenza del bacillo di Koch sia con le ricerche dirette del germe nelle sezioni, sia coi metodi biologici adoperando vari mezzi sempre tendenti a introdurre frammenti di organi affetti o filtrati di questi nelle cavie.

Lo Schun, lo Stheimans, il Ferrari, il Cominetti, il Benda e molti altri accettarono la suesposta ipotesi: nel 1900 il Nazari in due casi di linfoma aleucemico trovò microscopicamente nei gangli affetti una speciale struttura e la ricerca dei bacilli di Koch fu positiva. Successivamente vennero pubbli-

cati altri casi in cui era intimamente dimostrata la relazione tra il linfoma e la tubercolosi dal Chiari, Le Roj, Ruhins, ancora Nazari (*Linfoma e tbc.*, 1909, Società Lancisiana di Roma).

Altri però coi migliori accorgimenti di tecnica non riuscirono a ritrovare nè bacilli, nè note istologiche tubercolari (Weishaupt, Besançon, Brest, Fabian, Simmonds, Ruffin, Aschoff ecc.) e si dimostrano nettamente contrari all'ipotesi di una dipendenza etiologica tubercolare.

Nel 1910 le ricerche vennero riprese da Fraenkel e Much che rinvennero granuli acido-resistenti nei granulomi, ed ottennero risultati in parte probativi per lesioni tubercolari con l'inoculazione di frammenti in cavie: da allora gli esperimenti si moltiplicarono sempre però con risultati incerti: l'esperienza classica fu modificata; lo stesso Much iniettò frammenti di linfogranuloma sciolti nell'antiformina col metodo di Uhlenhuth e ritrovò ancora i granuli caratteristici, ma malgrado le incessanti ricerche è da ritenersi che ben lungi da raggiungere la dimostrazione della causa etiologica del linfogranuloma ben poco si sia progredito in quest'ultimo venticinquennio.

Difatti nel 1913 il Ficacci riferiva che in 9 casi di linfogranulomatosi studiati sia istologicamente che con l'inoculazione in cavie, in 4 ebbe risultati negativi, in 5 positivi, in uno solo ebbe la dimostrazione di lesioni tbc. associate con linfogranulomatosi. E gli esperimenti più recenti (1932) praticati da Besançon, Weismann-Netter, Cumanskj e Delarne su 6 casi studiati clinicamente e sperimentalmente, dimostrarono che in alcuni si può escludere l'intervento del bacillo tubercolare nella linfogranulomatosi, in altri invece l'esperimento prova un'infezione tubercolare associata e concludono che una dimostrazione tubercolare del morbo di Hodgkin potrebbe essere data *solo mediante la riproduzione di granulomi specifici con l'inoculazione del solo bacillo di Koch*: prova questa che non è stata mai raggiunta in nessun caso.

Certo è che clinicamente le due lesioni hanno vari punti di contatto se, come spesso accade, difficile ne è la differenziazione diagnostica, frequente ne è l'associazione: qualche anno or sono, ad esempio, il Doria (*Policlinico*, Sezione medica, 1929, pag. 403) ha riferito su di un caso che clinicamente si presentò come morbo di Hodgkin, mentre venuto a morte dovette essere considerato come una forma di granuloma tubercolare che istologicamente ricordava il tipo iperplastico ialino dello Ziegler.

Da quanto è stato sopra esposto si può concludere che sebbene non sia lecito affermare che il granuloma di Sternberg sia una forma di tubercolosi fibro-epiteliale attenuata, tale epiteto mal si adatta ad una forma il cui decorso conduce fatalmente all'obito, tuttavia la frequenza dell'associazione tra linfogranuloma maligno e tubercolosi dimostrabile sia istologicamente che biologicamente è tale che si può per lo meno porre l'ipotesi che il processo tubercolare e la linfogranulomatosi avendo qual sede di elezione ambedue il sistema linfatico, si comportino reciprocamente quali predisponenti nel senso che un germe (noto per la tbc., ancora sconosciuto per la linfogranulomatosi) crei all'altro le condizioni *minoris resistentiae*, sì da spiegare la frequente associazione dei due processi senza per altro che la ricerca negativa dei bacilli di Koch e i risultati negativi dell'inoculazione in animali possano essere imputati a mancanza di osservazione esatta, o a difetti di tecnica, o a modificazioni morfologiche del germe della tbc.

Ho posto queste considerazioni particolareggiate sull'etiologia del morbo di Hodgkin per la migiior comprensione del caso clinico e dei reperti istologici che vengo ad esporre.

Storia clinica. — B. E., di anni 38, fabbro, celibe; nulla di notevole risulta nel gentilizio.

Dichiara di aver sofferto per la prima volta di blenorragia all'età di 18 anni, in seguito l'affezione gonococcica si sarebbe ripetuta altre 5-6 volte: nega però di aver avuto gravi complicazioni e nel momento in cui l'anamnesi viene raccolta non presenta neppure la comune goccetta mattutina, non si è mai accorto di aver avuto ulcere di qualsivoglia natura.

È stato per il passato forte fumatore, modico bevitore, moderato mangiatore.

Nega malattie dell'infanzia, anche i comuni esantemi.

A 21 anni presenta un'adenite alla regione cervicale destra che gli fu incisa, nella stessa età e a poca distanza di tempo adenite inguinale sempre a destra che dovette anche essere incisa: in relazione a questi fatti si è ancora insistito a chiedere al paziente notizie sull'esistenza di un'ulcera, ma egli ha sempre recisamente negato.

Durante il servizio miiitare risiedendo a Porto Corsini, contrasse affezione malarica i cui attacchi si presentarono poche volte, furono troncati da una congrua somministrazione chininica e mai recidivarono.

Da moltissimi anni ha sempre avuto un po' di tosse che si accentuava durante le stagioni invernali ed alie volte era accompagnata da espettorato muco-purulento.

Nei primi mesi del 1933 tosse ed espettorazione aumentavano, nel frattempo si accorse di dimagrire rapidamente, mentre subentrò in lui un forte grado di astenia.

Nell'aprile dello stesso anno avvertì elevazioni di temperatura vespertine e la febbre che iniziava nelle prime ore pomeridiane raggiungeva la sera anche 39°, mentre al mattino di solito era apiretico. Contemporaneamente insorgevano dolori articolari prima alle articolazioni sacro-iliache, poi alle ginocchia e alla caviglia di sinistra, viceversa alle articolazioni degli arti superiori le artralgie furono lievi e fugaci: nessun fatto anatomico grossolano accompagnò tali disturbi, i dolori si protrassero per circa due mesi e col cessare di questi rimisero le forti elevazioni di temperatura e residuò solo febbricola serotina.

Soffriva di profuse sudorazioni notturne. Al momento del ricovero tossetta secca, insistente e scarso espettorato.

Da circa due mesi aveva notato comparsa di ghiandole alla regione latero-cervicale destra e alle regioni inguinali; la voce si era fatta rauca; qualche volta emissioni di espettorato nerastro (emottisi?).

L'appetito è scarso, l'alvo e la minzione sono regolari, spesso risente di dispnea da sforzo. Nel corso degli ultimi mesi prima del ricovero avvenuto il 7 settembre 1933, il p. ha perso circa 18 Kg. di peso.

Esame obbiettivo. — Le condizioni generali sono piuttosto scadute; il sensorio è vigile; il decubito indifferente. Cute e mucose visibili pallide; tessuto adiposo sottocutaneo in scarsa quantità; tono e trofismo muscolare lievemente diminuiti. Dentatura mediocre; lingua umida impaniata; nulla da notare a carico del faringe.

A carico dell'apparato linfatico si notano nella regione latero-cervicale destra 3-4 gangli che alla palpazione si dimostrano grandi all'incirca quanto un uovo di piccione, di consistenza duro-elastica, spostabili, non dolenti.

All'inguine bilateralmente si notano numerosi gangli di minor volume di quelli precedentemente descritti, da un pisello ad una noce avellana, presentanti gli stessi caratteri. Non si notano tumefazioni ganglionari nelle regioni epitrocleari, nè nelle occipitali.

L'apparato scheletrico ed articolare è normale.

Torace: piatto, simmetrico, mobile; le basi si delimitano a 5 dita dall'angolo inferiore della scapola, ben spostabile quella di sinistra, un po' meno quella di destra: ivi si percepisce una lieve ipofonesi a confronto del rimanente suono chiaro che la percussione mette in rilievo su tutto l'ambito. All'ascoltazione ovunque respiro vescicolare: qualche ronco e qualche sibilo sparso.

Cuore: punta alla quinta costa un centimetro all'interno dell'emiclaveare, margine destro dietro il margine sternale omonimo, base, percuotendo lungo la parasternale, al terzo spazio intercostale: all'ascoltazione toni netti su tutti i focolai.

Polso di frequenza leggermente aumentata (92 al minuto primo), ritmico, uguale, un po' ipoteso.

Addome: di forma e volume normale, cicatrice ombellicale infossata, senza reticolo venoso abnorme, trattabile indolente su tutti i quadranti.

Il *fegato* si delimita in alto alla quinta costa, non è palpabile all'arco; la *milza* percuotendo sull'ascellare media si delimita il suo polo superiore all'ottavo spazio, si palpa in basso due dita dal margine costale, dura, indolente.

Esami speciali: durante l'osservazione clinica furono praticati i seguenti esami speciali: 1) Reazione di Wassermann negativa.

2) Esame delle urine con risultato completamente normale.

3) Esame del sangue prelevato il secondo giorno dopo l'ingresso in ospedale dette i seguenti risultati: Emazie 3.980.000. Globuli bianchi 6900. Emoglobina 82. Valore globulare 1,03. Non forme immature, non anisocitosi, non pcichilocitosi. Formula leucocitaria: Neutrofili 76. Basofili 1. Eosinofili 1. Monociti 10. Linfociti 12. Detto esame venne ripetuto il 4 gennaio e dette ancora i seguenti risultati: Emazie 3.800.000. Globuli bianchi 7600. Emoglobina 65. Valore globulare 0.95. Formula leucocitaria: Neutrofili 76. Lin-

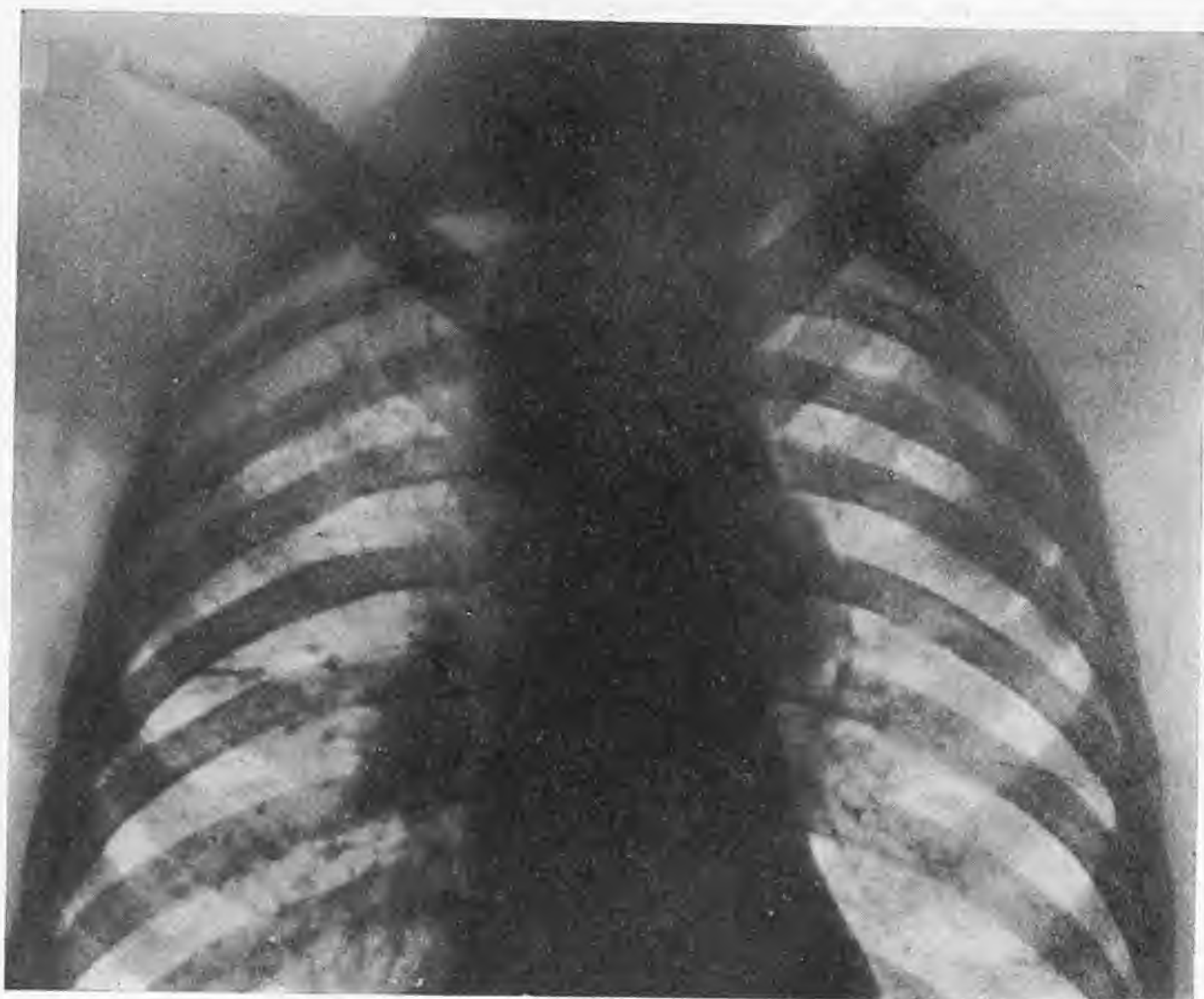



FIG. 1.

fociti 28. Monociti 6. Il 1° maggio si riesamina ancora una volta lo striscio di sangue che mette in rilievo come i neutrofili siano discesi a 52, viceversa i linfociti ed i monociti siano rispettivamente saiiti a 35 e a 13.

4) L'esame dell'espettorato per il bacillo di Koch successivamente praticato il 9 settembre, il 3 ottobre, il 3 novembre, il 10 febbraio, il 20 marzo, ha dato sempre risultato negativo.

5) L'8 gennaio fu prelevato il sangue per una siero-diagnosi allo scopo di ricercare l'eventuale presenza della meiitense: anche questa prova ha dato risultato negativo.

6) Verso la fine del mese di gennaio fu praticato l'esame istopatologico di una ghiandola linfatico-cervicale estirpata a scopo di biopsia, che ha dimostrato una notevole iperplasia degli elementi del reticolo con atrofia grave e quasi scomparsa del tessuto linfoide, fra gli elementi epitelioidi e fibroblastici occorse di vedere solo qualche rarissima cellula gigante di natura non facile a definirsi. Mancava la eosinofilia del tessuto e non esistevano focolai necrotici: la diagnosi istopatologica rimase dubbia tra una tubercolosi ed una forma di flogosi granulomatosa. (La figura 3 mostra la microfotografia del preparato istologico riferentesi a detto esame).

7) Un primo esame radiografico praticato il 12 settembre del 1933, mise in evidenza: infiltrazioni a tipo fibro-essudativa a destra; noduli sparsi sull'apice destro; grossa ombra parailare ad opacità pleurica della base.

Un ulteriore esame radiografico praticato il 12 febbraio 1934 ha messo in rilievo i seguenti dati: l'esame in proiezione frontale mostra un'ombra al disopra dell'ombra vasale debordante di circa due dita dallo sterno, che si continua con l'ombra riferibile al collo, senza che la trachea appaia modificata o spostata; si nota inoltre a carico dell'angolo sinistro dell'aorta un'accentuazione della curva. Nella proiezione O.A.D. si osserva la presenza di una maggiore opacità del mediastino anteriore. Nella O.A.S. si osserva invece una dilatazione dell'aorta discendente e si rinviene anche dilatazione a carico dei vasi polmonari. Si osserva iperplasia degli elementi linfatici polmonari, ilari, peribronchiali. Induzioni diagnostiche: l'esame fa pensare a neoformazioni mediastiniche in un individuo affetto da forma specifica polmonare (fig. 1-2).

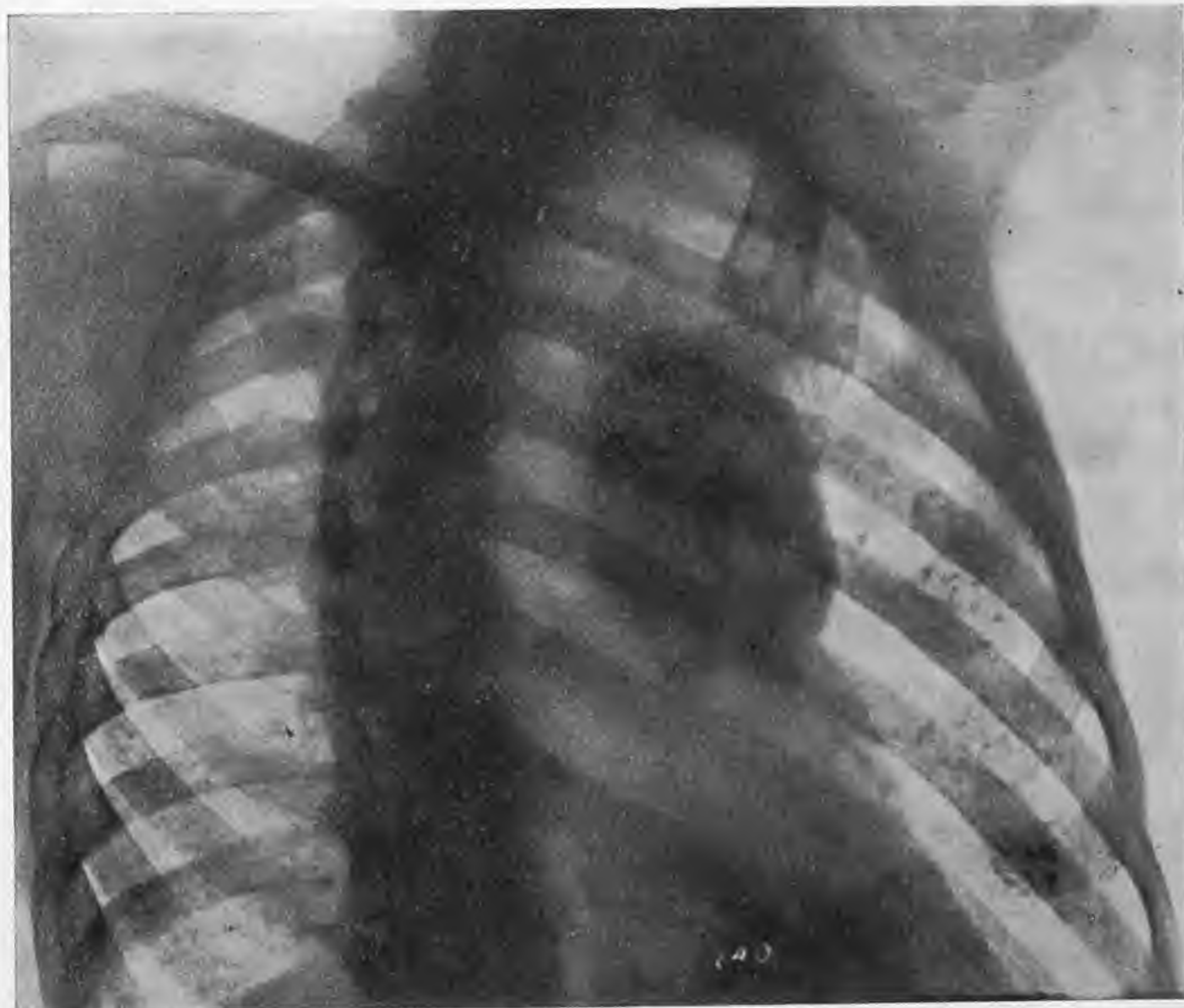



FIG. 2.

È stata omessa la pratica della cutireazione alla tubercolina.

Decorso: durante il periodo di osservazione dall'entrata in corsia sino all'obitus il paziente ha mostrato un lento aggravamento, ma progressivo delle condizioni generali.

Il 12 del mese di settembre essendo stata obbiettivata una riduzione di suono che dall'angolo inferiore della scapola di destra giungeva alla base polmonare e a cui si accompagnava riduzione del fremito v. t. e respiro fiebile, fu praticata una puntura esplorativa che dette esito a liquido giallo citrino, limpido, con Rivalta positiva.

Verso la fine del mese di ottobre ebbe per qualche giorno delle scariche diarroiche (5-6 nelle 24 ore).

Il 1° novembre vomito ostinato, sudorazione profusa, forte senso di astenia.

Le condizioni rimangono per qualche mese stazionarie: la mattina del 16 marzo improvvisamente emottisi abbondante con rapido aggravarsi delle condizioni generali: dispnea; polso a 130, piccolo, molle; sudore freddo profuso. Il giorno dopo l'emottisi cessa, ma le condizioni generali continuano ad essere gravi, e si giunge all'esito letale la mattina del 22 marzo dopo nuova, profusa emottisi.

Durante il periodo della nostra osservazione è stato notevole il comportamento della curva termica: questa al principio si mostrava con elevazioni di modica entità (38°,5 sino ad un massimo di 38°,9) fortemente remittente, raggiungendo nelle prime ore del mat-

tino i pochi decimi e qualche volta scendendo al disotto dei 37°. Verso la fine del mese di settembre la temperatura tende ad abbassarsi e nelle ore vespertine soltanto si eleva di 2-4 decimi oltre il normale: tale ritmo mantiene immodificato per tutto il mese di ottobre e di novembre ad eccezione di due periodi di 3-4 giorni in cui le cuspidi del tracciato termografico salirono sino ai 38° ed oltre. Verso il 10 di dicembre la temperatura ebbe ancora tendenza ad elevarsi raggiungendo i 38°,5: aveva riacquistato caratteri di remittenza e l'apiressia non era più raggiunta, neppure al mattino Negli ultimi 20 giorni le elevazioni termiche tendono ancora ad accentuarsi e spesso raggiungono i 39° ed oltre: alla curva termometrica è sempre mancato il tipico comportamento ondulante.

Dopo l'obitus viene inviato all'autopsia con diagnosi di: *Linfomatosi* (?) *delle ghiandole del collo e del mediastino, emottisi terminale.*

Reperto macroscopico della autopsia: cicatrice da linfoadenite pregressa nella regione destra del collo; tubercolosi cronica produttiva neoplastica con limitata necrosi caseosa dura delle ghiandole linfatiche del collo, del mediastino specie a sin., periaortiche, peripancreatiche, perispleniche. Aderenze pleuriche fibrose bilaterali; enfisema, congestione intensa, edema polmonare, tbc. miliare diffusa di ambedue i polmoni con necrosi caseosa. Rarissimi piccoli focolai caseo-fibrosi Tbc. nodulare produttiva con limitata necrosi caseosa della milza (grammi 685). Epatite interstiziale cronica con degenerazione grassa (grammi 1800). Tbc. miliare del testicolo sinistro. Ulcere tbc. croniche dell'ileo; appendicite. Idrope e ascite con fiocchi fibrinosi.

Dai vari organi furono prelevate porzioni per l'esame istologico, fissate in formolo ed alcool e colorate con ematossilina ed eosina.

Riferiamo soltanto il reperto degli organi nei quali si riscontrarono lesioni istologiche.

1) Polmoni: l'esame istopatologico confermò l'esistenza di una tubercolosi con piccoli focolai fibrocaseosi e con diffusione miliare in ambedue i polmoni.

2) Nel fegato si è riscontrata un'estesa degenerazione grassa delle cellule epatiche e la presenza degli spazi periportali di tubercoli miliarici giovani.

3) Nella milza si rilevò atrofia dei follicoli malpighiani e la trasformazione del tessuto splenico in un tessuto granulomatoso d'aspetto nodulare con emosiderosi periferica rispetto ai noduli stessi, macanza di eosinofilia manifesta, presenza a focolai di caratteristiche cellule giganti tipo Sternberg. Accanto a queste si riscontrano tubercoli miliarici con necrosi caseosa centrale e caratteristiche cellule giganti tipo Langhans.

4) Nell'intestino le sezioni delle ulcere dell'ileo si dimostrano di natura tubercolare.

5) Nella sezione delle ghiandole linfatiche delle varie stazioni ghiandolari si riscontrò la presenza di due strutture caratteristiche l'una vicino all'altra, ma apparentemente indipendenti, cioè la struttura linfogranulomatosa maligna e quella di tubercolosi con necrosi caseosa più o meno estesa.

Eliminate le malattie acute per il decorso dell'affezione, la lues per i criteri anamnestici e per la negatività della R. W.; le leucemie linfatiche per il reperto negativo del sangue che in ogni saggio non solo rilevò un numero di leucociti pressochè normali, ma mai dimostrò la presenza di elementi immaturi della serie linfocitica e ancora esclusa per quest'ultima considerazione la linfoadenosi aleucemica corrispondente all'antica pseudoleucemia vera di Colmheim, non restava a considerare che la diagnosi differenziale con la linfosarcomatosi tipo Kundrat e i granulomi tubercolari a tipo pseudo-leucemico manifestazione della tbc. linfoghiandolare della quale Askanazj ha per primo messo in evidenza le forme generalizzate.

Il linfosarcoma di Kundrat si manifesta spesso con tumefazione delle ghiandole linfatiche al collo, al mediastino e peribronchiali, alle volte può invadere la pleura e dare dei versamenti reattivi, il reperto ematico non è caratteristico: in alcuni momenti del decorso clinico il nostro caso poteva adattarsi a questa concezione diagnostica. In effetti però la temperatura presentava cuspidi troppo elevate; non comuni a questa forma, le tumefazioni ghiandolari non assunsero mai un carattere infiltrativo, nè tampoco una tendenza ulcerativa; vi era un modico tumore di milza (sintomo che non de-

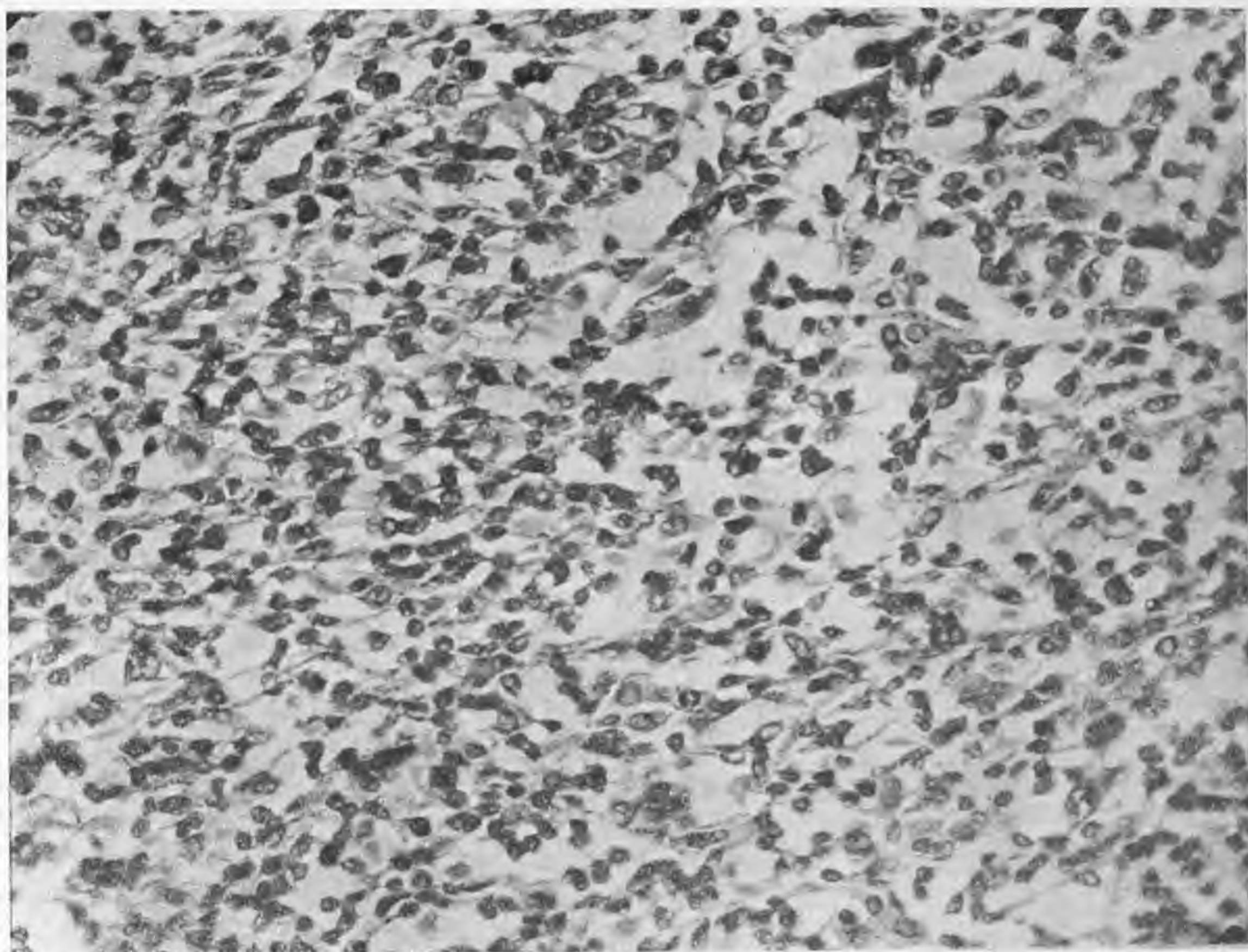



FIG. 3.

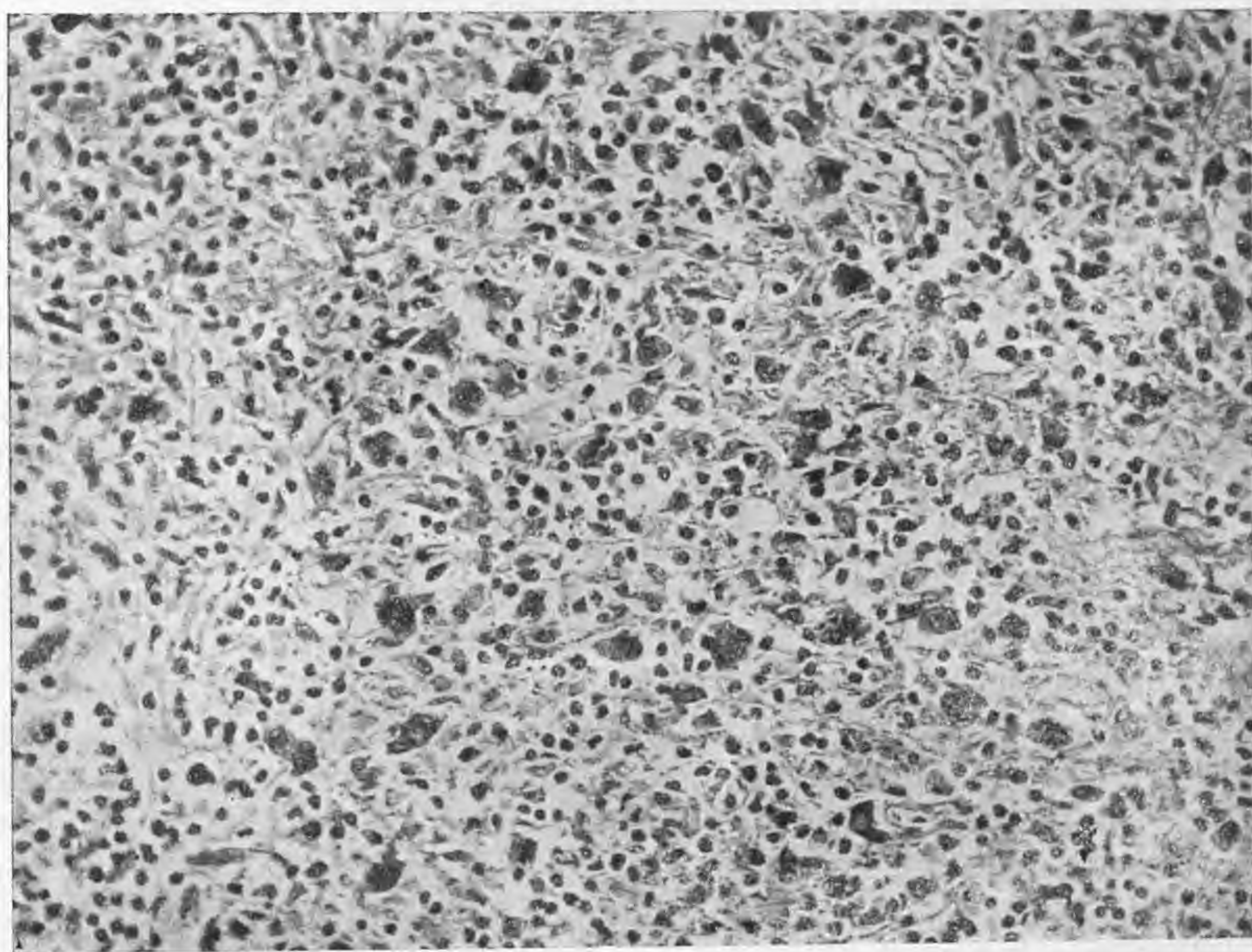



FIG. 4.

pone per la linfosarcomatosi): nel caso nostro però si deve considerare una pregressa antica affezione malarica, capace per sè stessa a spiegare quest'ultimo dato di fatto.

L'esame istologico, praticato senza che nessuna causa fisica (Roengenterapia) avesse modificato il reperto della lesione, mise in evidenza un'iperplasia degli elementi del reticolo con atrofia grave e quasi scomparsa del tessuto linfoide, costituita da elementi epitelioidi e fibroblastici tra cui si potè scorgere qualche rarissima cellula gigante di natura non facile a definirsi: tale reperto non dava elementi per una precisa diagnosi, era però sufficiente per escludere senz'altro una linfosarcomatosi.

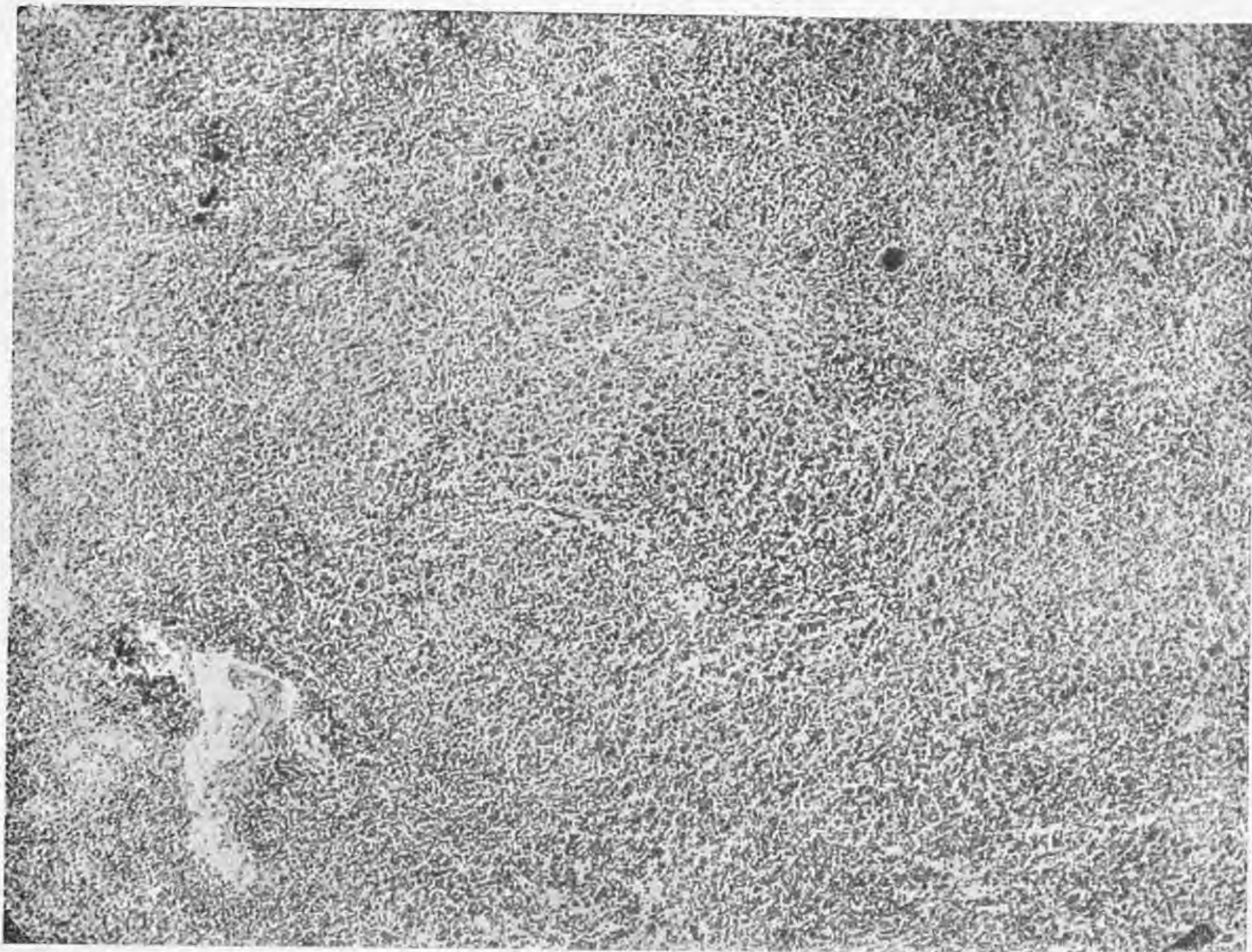



Fig. 5.

Fu considerata la possibilità che il reperto istologico nel momento in cui venne praticato l'esame esprimesse quelle modificazioni infiammatorie iperplastico-linfatiche che lo Ziegler junior ammetteva quale primo stadio del processo granulomatoso maligno, ma in assenza di ogni sintomo certo per il morbo di Hodgkin che spiegasse le tumefazioni del collo e del mediastino non ci si sentì autorizzati alla diagnosi. Difatti non vi fu mai eosinofilia in circolo (e l'eosinofilia non si rinvenne neppure nei reperti istologici); neppure all'inizio l'esame di sangue dimostrò una leucocitosi neutrofila, anzi le ultime prove misero in rilievo una linfo-monocitosi relativa più propria ad una forma tbc. che alla linfogranulomatosi; la febbre non assunse mai un decorso ondulante o remittente.

Il versamento pleurico che apparve nei primi mesi della degenza ospitaliera, per quanto possibile anche nella linfogranulomatosi di Sternberg, deponeva più per un'affezione tubercolare: nella linfogranulomatosi infatti, i versamenti sono dovuti in genere alla stasi per compressione delle tumefa-

zioni linfo-ghiandolari sui vasi venosi o per lo stato del cuore e presentano i caratteri di un transudato, mentre nel caso nostro la Rivalta era positiva.

Anche l'emottisi terminale indirizzava più verso la tubercolosi; ma rimaneva il dato di fatto che durante il lungo periodo di osservazione l'esame dell'espettorato più volte e meticolosamente praticato dava sempre risultato negativo per il bacillo di Koch.

Queste varie considerazioni fecero desistere dal formulare una precisa diagnosi di natura e avvenuto l'*obitus* la diagnosi prima della necroscopia fu di: Linfoma (?) delle ghiandole linfatiche del collo e del mediastino; emottisi terminale.

Abbiamo visto come il reperto macroscopico di autopsia metteva in evidenza solo lesioni tubercolari, in gran parte a tipo produttivo miliarico e

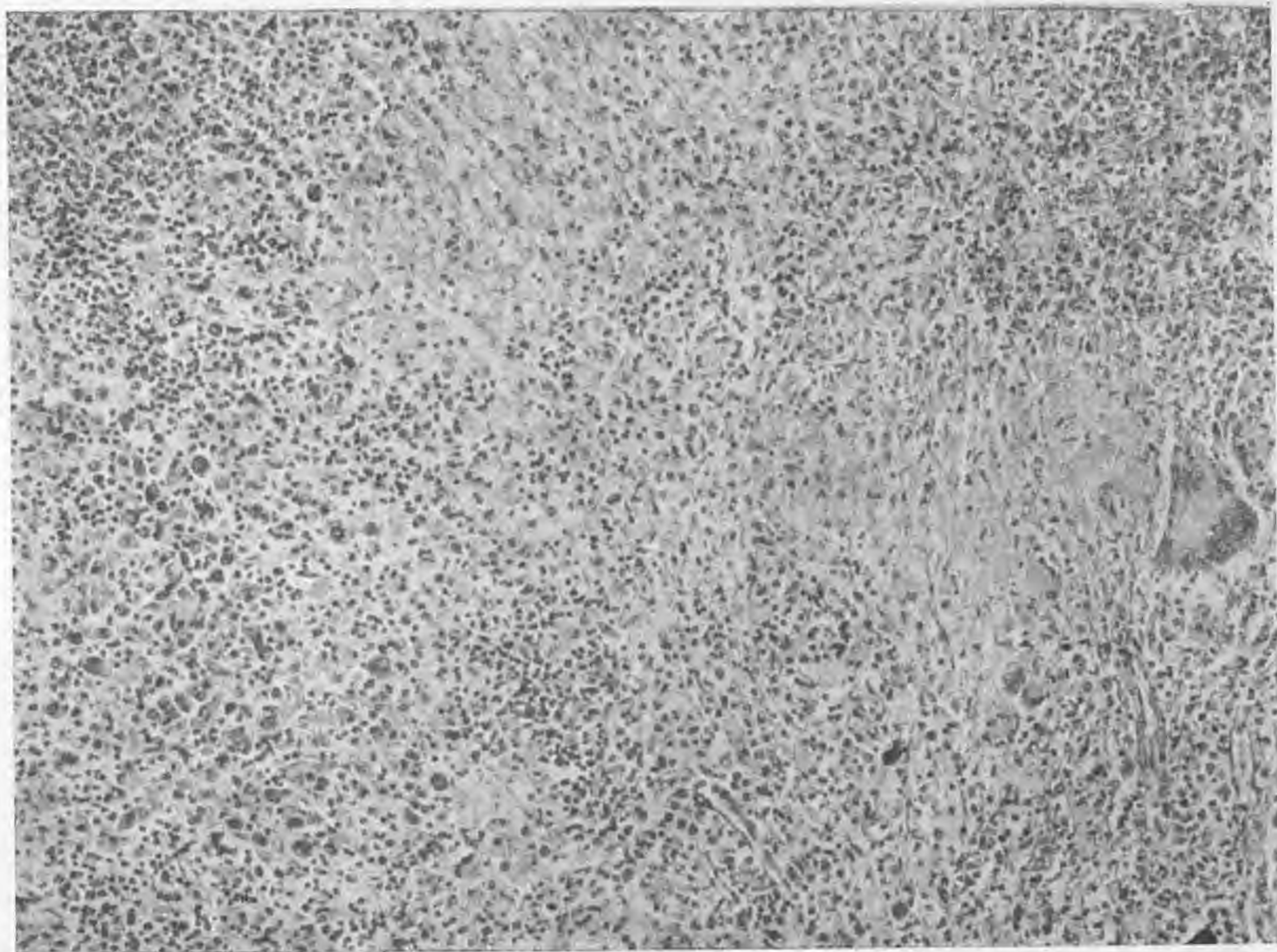



Fig. 6.

non lasciava riconoscere alterazioni riferibili al morbo di Hodgkin neppure a carico della milza.

Fu solo dopo l'esame istologico che risultò chiara la associazione della forma tubercolare con la linfogranulomatosi per la presenza a focolai di caratteristiche cellule giganti tipo Sternberg accanto a tubercoli miliarici con necrosi caseosa centrale e cellule giganti tipo Langhans: associazione talmente intima che in una delle microfotografie riportate è possibile vedere i due processi nel medesimo campo microscopico.

*
* *

La relazione particolareggiata di questo caso che è stato possibile seguire dalle prime manifestazioni cliniche sino ad un completo esame istologico di tutti i più importanti organi è dimostrativa per la comprensione delle diffi-

coltà diagnostiche specie tra la forma di linfogranulomatosi e tbc. diffusa delle linfoghiandole a tipo pseudo-leucemico, quando molti sintomi mancano: eosinofilia, leucocitosi neutrofila iniziale, febbre ondulante, e specialmente quando manca il caratteristico reperto di cellule giganti tipo Sternberg alla biopsia: tubercolosi e linfogranulomatosi spesso si associano, altre volte una forma mentisce l'altra: si ricordò sopra il caso del Doria in cui la sintomatologia clinica fece porre diagnosi di morbo di Hodgkin, mentre l'esame istologico mostrò un granuloma tubercolare a tipo iperplastico ialino dello Ziegler.

Lo stesso gruppo di ghiandole linfatiche che in un dato momento non presenta che una iperplasia degli elementi del reticolo costituita da cellule epitelioidi e fibroblastiche tra le quali si può appena intravedere qualche cellula gigante di natura non definibile, in un secondo tempo mostra numerose tipiche cellule di Sternberg (fig. 3-4).

La dimostrazione istologica della presenza di elementi tbc. e linfogranulomatosi nello stesso campo microscopico, sta ancora una volta ad attestare l'intima associazione dei due processi e conforta l'ipotesi che germi noti per la tubercolosi, sconosciuti per il linfogranuloma maligno, agiscono in associazione batterica.

Infine il caso in esame mostrando una maggiore facilità alle affezioni delle ghiandole linfatiche che furono per il passato colpite da lesioni a carattere acuto e subacuto di cui non è possibile precisare la natura, similmente a quanto misero in rilievo alcuni AA. (Winiwarter, Gowers, ecc.) che irritazioni locali quali lesioni a carico della bocca, dei denti, del faringe, del naso, ecc. potessero rappresentare cause predisponenti, fa con fondata verosimiglianza prospettare l'ipotesi che anche pregresse ed antiche affezioni delle ghiandole linfatiche possano creare condizioni di maggior labilità tali da favorire l'attecchimento delle forme linfogranulomatose e tubercolari.

RIASSUNTO.

L'A. prende occasione dall'illustrazione di un caso di linfogranuloma e tbc., per poter mettere in rilievo anche per mezzo di microfotografie l'importanza dell'esame istologico in queste forme, specie quando è difficile la diagnosi clinica per l'incompletezza dei sintomi. Espone inoltre varie considerazioni che sempre più portano a far ritenere l'esistenza di uno stretto rapporto tra il linfogranuloma di Sternberg e la tbc.

BIBLIOGRAFIA.

ASSMANN. *Linfogranulomatosi.* Dalla collezione del Klemperer, novembre 1933.

ASCOLI M. *Il pneumotorace controlaterale.* Poiicl., Sez. Prat., 1935, 6.

BALDE J. *Contribution à l'etude des rapports entre la maladie di Hodgkin et la tuberculose.* Thèse Paris, 1932, Jeuve edit

ASCHOFF. Anatomia patologica, vol. II.

BASTAI P. *Anergia tubercolare e linfogranuloma maligno.* Gazzetta degli ospedali di Milano, 1924, XLV, pag. 915.

BEZANÇON, DURUJ, DELARUE, FOUQUET. *Etude anatomo-clinique d'un cas de lynfogranulomatose. Intercation de lésions granulomatoses et de lésions tuberculeuses.* Bull. e Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris, 23 juin 1930, pag. 1099.

BEZANÇON, WEISMANN-NETTER, V. CUMANSKY e J. DELARUE. *Linfogranulomatose et tuberculose,* etude experimentale. III réunion plen. d. Soc. Anatom, 12-13 octobre 1931.

Id. *Linfogranulomatose maligne et tuberculose.* Presse médicale, 30 aprile 1932, n. 35.
Doria R. *Morbo di Hodgkin e tubercolosi ialino iperplastica?.* Policlinico, sezione medica, pag. 403, 1929.
D'Arabella F. *Linfogranuloma maligno e tubercolosi.* Rivista di Clinica medica, pag. 1046-1085, Firenze, 1929.
Di Guglielmo. Trattato Italiano di Medicina Interna. S. E. I., 1932.
Daubry Ch. et Marchal G. *Maladie de Hodgkin et tuberculose,* Presse médicale, n. 74, 14 septembre 1932.
Hirschfeld Hans. *Malattie del sangue.* Vallardi, 1928.
Morawitz P. *Il linfogranuloma dal Trattato di Medicina Interna di Mohr Staehlin* Vallardi, 1929.
Nazari A. *Linfoma e tubercolosi.* Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, marzo 1909.
Merle P. *Tuberculosis as probable etiologic facter inhodghin's disease.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hopiteaux de Paris, juillet 1929, p. 858.
Merle E. *Maladie de Hodgkin 2 voluant parallélement avec une ostéite tuberculeuse du sternum.* Centre médical, n. 2, jenvrier 1930, pag. 17.
Ficacci L. *Sul Morbo di Hodgkin.* Tipografia dell'Unione Editrice, Roma, 1913.
Trenti E. *La linfogranulomatosi.* Pozzi, 1925.
Fabian. *Die Lynphogranulomatosis. (Paltauf-Sternberg, Sammel-referat).* Zentralbl. f. Allg. Pathol., 1911, Bd. 22.
Sweany. *Tubercule pulmonair primitif apparaissant chez un sujet atteint de maladie de Hodgkin.* Arch. of Pathology, t. XIII, n. 4, avril 1932, pag. 558.
Stoupel. *La maladie de Hodgkin et ses rapports avec l'infection tuberculeuse.* S. belge d'études scientifiques sur le tuberculeuse, 21 juin 1928.
Weil et Isch. *La tuberculose dans les leucémies et la maladie de Hodgkin.* Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris, 12 fév. 1925.
Ziegler Kurt. *Die Hodgkinsche Krankheit.* Jena, 1911.

Roma, 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.

Anno XLII Roma, 1° Dicembre 1935 - XIV Num. 12 (fine).

"IL POLICLINICO"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: prof. C. FRUGONI.

Osservazioni sulle reazioni consecutive a tonsillectomia. Modificazioni della velocità di sedimentazione.

Dott. ADRIANA MUSSAFIA.

È da ritenersi ormai come dimostrato il fatto che la presenza di un processo infettivo qualsiasi nell'organismo venga, tra l'altro, rivelato da un aumento della velocità di sedimentazione delle emazie.

Nel campo delle malattie reumatiche sembra esservi accordo nell'ammettere che la ricerca di tale dato di laboratorio possa essere utilizzata quale criterio discriminativo nella diagnosi di forme che riconoscono volta a volta una etiopatogenesi diversa, infettiva o no, pur assumendo in determinate fasi di decorso aspetti clinici pressochè analoghi; ciò ha valore specie per alcune forme di reumatismo cronico, per alcune delle quali viene riconosciuta una genesi infettiva, e in questi casi la velocità di S. risulta più o meno chiaramente aumentata, e per altre una patogenesi non infettiva e in tali casi la velocità di S. risulta di poco o per niente alterata.

Ma nel campo delle malattie reumatiche la V. di S. non solo è stata utilizzata in senso diagnostico, ma anche quale indice che servisse di guida nel giudizio di svariati trattamenti terapeutici, essendosi osservato sia nelle forme acute che nelle croniche che l'acutezza del processo o la sua persistenza presentavano in molti casi una singolare corrispondenza con le modificazioni della V. S. Così una terapia salicilica (Herrmann, Pàrtos), trattamenti termali (Casado, Buckardt), interventi sui cosidetti focolai infettivi, specie

tonsillari (Guyot; Herrmann, Pàrtos, ecc.), quando portarono a miglioramenti o a guarigione delle singole forme così trattate, anche contemporaneamente determinarono una riduzione dell'aumentato grado di V. di S. o un suo ritorno a valori perfettamente normali; e in caso contrario, no; si arrivò così recentemente ad affermare con Herrmann che la V. di S. è un finissimo indicatore dell'esistenza di un processo infettivo nelle malattie reumatiche, e che non si possa considerare guarita la malattia sintantochè la V. di S. non è ritornata a valori normali (Mathieu e Guillaumin). Ne risulta comunque che la V. di S. rappresenta un indice di valutazione diagnostica e terapeutica nelle malattie reumatiche. Seguendo tale ordine di considerazioni, le variazioni della V. di S. sono state sinora giudicate in stretto rapporto con il tipo e decorso della malattia reumatica in sè e per sé.

Io ho inteso prendere in esame il problema anche sotto un altro punto di vista.

Ritengo necessarie al riguardo alcune premesse di ordine generale.

La dibattuta questione dei rapporti tra malattie reumatiche e focolai infettivi che ha il suo esponente più chiaro in un insieme di dati e di teorie che hanno trovato corpo nella dottrina focale del reumatismo, trova nella sua affermazione notevoli ostacoli che, allo stato delle nostre attuali conoscenze, possono essere ritenuti come difficilmente superabili.

Molti dei fatti che sono stati utilizzati a sostegno della teoria focale del reumatismo, e particolarmente della sua eziologia streptococcica, sono stati sottoposti a critica; e si è arrivati a concludere (Chini) che la semplice presenza nell'organismo di un focolaio infettivo cronico streptococcico (ad esempio, tonsillare) può essere condizione sufficiente per dare ragione di un insieme di fatti che a prima vista potrebbero servire di sostegno per la teoria focale e streptococcica del reumatismo.

Le considerazioni fatte da Chini nei riguardi di alcune condizioni e reazioni immunitarie nei reumatici, e di altri elementi che qui non è il caso di analizzare, non escludono che alcuni casi di reumatismo riconoscano precisamente una eziopatogenesi streptococcico-focale; anzi lo lasciano fondatamente sospettare; solo esse tendono a dimostrare che i vari elementi presi volta a volta in considerazione in questo senso, non possono essere di per sè sicuramente documentativi per l'ammissione di una determinata teoria. Stando così le cose, è apparso utile prendere in considerazione sotto questo particolare punto di vista anche i rapporti intercorrenti tra velocità di sedim. e malattie reumatiche; ho cioè indagato, per consiglio di Chini, quali rapporti potessero essere presenti tra V. di S. e presenza di focolai infettivi cronici nell'organismo, sia nel campo delle malattie reumatiche, sia anche in altre forme morbose.

A questo scopo la ricerca doveva essere indirizzata a studiare il contegno della V. di S. in soggetti tonsillitici senz'altre complicazioni morbose o con altre malattie intercorrenti reumatiche o no. Per indagare in questi ultimi casi (tonsillitici reumatici o affetti da altre forme) quanto sulla alterata V. di S. influisse la semplice presenza del focolaio infettivo tonsillare, la ricerca venne comparata col decorso clinico della malattia e continuata a varia distanza di tempo dopo la tonsillectomia. Ne sono emersi dei dati che si prestano a qualche considerazione sul capitolo tuttora oscuro della pa-

tologia tonsillare e delle reazioni da tonsillectomia. Su questi fatti intendo limitare le mie attuali osservazioni.

Per quanto osservazioni isolate in questo senso siano segnalate qua e là nella letteratura, uno studio sistematico dell'argomento non è a mia conoscenza. Ma poichè non soltanto sugli effetti terapeutici della tonsillectomia in varie forme morbose esistono i pareri più discordi, ma anche sul significato che deve essere attribuito alle reazioni dell'organismo che seguono alla tonsillectomia, mi è parso di interesse studiare tali reazioni servendomi di un indice tanto semplice quale è la V. di S., paragonandone i risultati con le manifestazioni cliniche che possono verificarsi dopo tale intervento; inoltre la sensibilità di tale indice poteva « a priori » rappresentare elemento per la segnalazione di reazioni che potevano anche passare, quanto al resto, inosservate.

*
* *

Relativamente alla tecnica ricordo semplicemente che ho usato il dispositivo di Westergreen; che le letture vennero costantemente fatte dopo 1, 2 e 24 ore, che i prelevamenti di sangue venivano fatti ad ammalati a digiuno, in condizioni per quanto possibile uniformi, tenendo conto della temperatura e di altri eventuali fatti clinici. Dopo tonsillectomia, la ricerca venne ripetuta a distanza di 1, 2 giorni dall'intervento, dopo qualche giorno e dopo qualche settimana. Le ricerche vennero condotte su una trentina di ammalati, in maggior parte reumatici (17 casi), il resto tonsillitici con o senza complicazioni renali. I risultati ottenuti sono stati in parte diversi a seconda delle diverse categorie di malati. Qualche fatto ha però presentato una certa costanza sul suo modo di apparire indipendentemente dalla malattia presentata dal malato. Credo però opportuno considerare i vari casi studiati a seconda della corrispondente sintomatologia clinica, prima di analizzare nel loro insieme i risultati conseguiti.

*
* *

a) *Casi di tonsillite semplice o con lieve risentimento renale o con nefrite.*

Trattasi di una semplice decina di casi. Il contegno della V. di S. nei suoi rapporti con la tonsillectomia ha presentato un andamento abbastanza regolare e comparabile, e i singoli dati vengono riportati nell'annessa tabella (Tab. 1) [v. fig. 1] (*). Naturalmente, perchè la V. di S. possa venire considerata quale indice utilizzabile, essa va presa in esame parallelamente alle altre condizioni cliniche; ho tenuto conto per questo dell'andamento clinico della malattia in base alla temperatura, all'esame delle urine, alle prove di funzionalità renale, all'azotemia, e agli altri sintomi; così pure le reazioni successive a tonsillectomia sono state ugualmente valutate sulla base di questi stessi elementi e sulle loro successive modificazioni. Tenendo conto di questo, va subito detto che vi è stato un evidente parallelismo tra V. di S. e andamento della forma nel senso che la V. di S. tendeva ad avvicinarsi a valori normali con il regredire della forma clinica e a ripresentare valori elevati con una ripresa di quest'ultima; dopo tonsillectomia si è avuto in un primo tempo aumento più o meno notevole della V. di S. seguìto più tardi

(*) Le curve della fig. 1 e 2 rappresentano il valore medio della V. di S. della 1ª, 2ª e 24ª ora dei casi riportati in ciascuna tabella.

o da una discesa a valori normali in caso di miglioramento e guarigione, o da una persistenza di valori elevati quando anche persisteva la sintomatologia clinica precedente. L'andamento delle ricerche mette in realtà in evi-

TABELLA I.

N. e Cognome	Età	Ora	Prima della tonsillectomia		Dopo la tonsillectomia										Osservazioni
					2 giorni		2-5 giorni		5-10 giorni		15 20 giorni		30-60 giorni		
			T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	
B. A.	15	1	37°4	25	37°2	23	36°8	21	56°8	10	37°2	9	36°5	2	Glomerulo nefrite.
		2		35		55		52		25		21		5	
		24		130		135		120		100		87		55	
M.B.	14	1	36°7	14	36°6	12	36°9	15	36°8	23	37°	21	36°8	11	» »
		2		31		35		38		50		47		28	
		24		115		111		117		119		133		93	
O. A.	25	1	36°7	5	36°4	5	36°4	7	36°9	5					Tonsillite acuta.
		2		18		15		18		12					Risentimento renale.
		24		110		85		87		90					
C. D.		1	36°5	21	36°6	14	37°5	23	37°3	20	30°8	14	36°5	8	Glomerulo nefrite.
		2		45		46		45		41		45		20	
		24		120		121		121		121		110		105	id.
S. A	25	1	36°0	27	36°8	10	37°	20	36°9	16	36°7	8	36°6	6	Tonsillite acuta.
		2		57		25		45		42		18		15	
		24		121		88		104		97		80		80	
G. V.	9	1	36°6	15	36°5	11	36°8	7	37°2	39	36°8	21	36'6	10	Glomerulo nefrite.
		2		42		44		17		76		44		30	
		24		122		125		95		137		130		92	
T. A	16	1	36°5	8	36°5	10	36°6	17	36°4	6	36°5	5			Tonsillite acuta.
		2		23		28		35		24		15			Risentimento renale.
		24		95		93		101		85		65			
L. D.	25	1	36°5	7	36°4	3	36°6	25	36°5	6	36°4	6	36°4	3	Tonsillite acuta.
		2		21		8		49		21		19		9	
		24		62		60		125		87		81		60	
D. A.		1	36°5	4	36°5	2 1/2	36°8	12	36°8	5 1/2	36°5	4			Tonsillite acuta.
		2		7		4 1/2		30		18		8			Risentimento renale
		24		52		52		94		72		55			

denza che in tutti questi casi la V. di S. può essere ritenuta un mezzo indicatore grandemente sensibile. Valgano a questo riguardo alcuni chiari esempi.

Caso I. — B. Antonio, a. 15. Da tre anni ripetute tonsilliti; nel gennaio 1934 tonsillite acuta, seguita dopo una diecina di giorni da dolori lombari, ematuria, cefalea, sonnolenza, succulenza del volto.

10-II-34: Tonsille grosse, flogosate con cripte ripiene di pus. Ritmo di galoppo alla punta, ipertrofia del ventricolo sinistro; pressione arteriosa 165-65; albuminuria (3,5 ‰), ematuria, cilindruria; azotemia 0,98 ‰; prova della concentrazione e della diluizione insufficienti.

Dopo qualche tempo la sintomatologia va regredendo.

Il 5-III-1934, l'esame delle urine è normale; le prove della diluizione e concentrazione danno reperti quasi normali; l'azotemia è 0,34; la pressione 126-74. La V. di S. durante il periodo della sintomatologia in atto è notevolmente elevata: temperatura 37°,5, 25-55-130 (la prima, seconda e terza cifra, indicano rispettivamente i valori della discesa dei globuli in mm. dopo 1, 2 e 24 ore); rimane elevata anche quando la sintomatologia è in gran parte regredita: Temp. 37°,2: 23-55-135.

Il 15-III-1934 viene sottoposto a tonsillectomia; la temperatura si eleva per qualche giorno, ritorna in seguito ai valori precedenti l'intervento per circa una quindicina di giorni e poi l'ammalato rimane completamente apirettico per il periodo di osservazione (quattro mesi). Nei giorni immediatamente successivi all'intervento si osserva evidente ripresa della sintomatologia renale con albuminuria, ematuria, cilindruria, valori elevati di azotemia (0,75); poi la sintomatologia renale regredisce gradualmente sino a scomparire del tutto dopo 15 giorni; l'azotemia ritorna a valori normali (0,30); anche la pressione (che era salita dopo l'intervento — 165-75 — e che a distanza di qualche giorno era ancora: 145-75), ritorna normale (120-68); e così pure le prove di funzionalità renale.

La velocità di S., a qualche giorno dall'intervento, è ancora elevata (20-III-34: 21-52-120), scende notevolmente dopo 15 giorni (10-25-200), raggiunge valori normali dopo circa un mese (2-5-55) e tali permangono.

Caso II. — M. Balilla, a. 14. Da qualche anno frequenti cefalee. Quindici giorni prima dell'ingresso, angina follicolare acuta, accompagnata da febbre, cefalea intensa, astenia: dopo una diecina di giorni, comparsa di edemi al volto, di breve durata. Tonsille ipertrofiche con presenza di zaffi di pus; faringe arrossata; presenza di linfoghiandole latero cervicali un po' dolenti; primo tono impuro alla punta; lieve rumore sistolico sul focolaio della polmonare che si ascolta anche verso l'ascella; secondo tono sulla polmonare appena accentuato. Fegato lievemente debordante. Tracce di albumina nelle orine e qualche cilindro granuloso: azotemia 0,42; pressione 130-90; prova della diluizione e della concentrazione pressochè normali. V. di S. leggermente aumentata (T. 36°,6: 12-36-111). Dopo la tonsillectomia (5-IV-34) la febbricola subito dopo presente scompare; solo si ha un lieve movimento febbrile subito dopo l'intervento. Le linfoghiandole latero-cervicali si sono però fatte più grosse e più dolenti. Ricompare per pochi giorni un po' di albuminuria e vi sono emazie del sedimento.

Dopo l'intervento la V. di S. si fa più elevata (7-IV-34: T. 36°,9; 15-37-117; 8-IV-34: T. 36°,8: 23-50-119; 16-IV-34: T. 37. 21-47-133); a distanza di circa un mese si ha una lieve ripresa della sintomatologia renale, per breve tempo; dopo di che il ragazzo sta bene: urine normali; pressione 115-75; prove di funzionalità renale, normali; azotemia 0,22 (periodo di osservazione: otto mesi). Il 18-XII-34 la velocità di S. è: T. 36,8: 11-28-93.

Caso IX. — L. Domenico, a. 25. Andò sempre soggetto a ripetute tonsilliti; quattro giorni prima dell'ingresso, febbre, cefalea, astenia, qualche dolore vagante, angina. Tonsille ipertrofiche arrossate con qualche zaffo di pus. Urine normali; pressione 120-80; prova della diluizione in deficit: azotemia 0,68. V. di S. 29-XII-34: 7-21-62; dopo miglioramento e prima dell'intervento: 3-8-60. Tonsillectamia l'11-I-35: comparsa per un paio di giorni di tracce di albumina delle urine; poi urine normali, azotemia 0,29, pressione normale; a tre giorni di distanza dall intervento la prova della diluizione è nettamente insufficiente. La V. di S. aumenta notevolmente subito dopo l'intervento e per qualche giorno, poi va rapidamente diminuendo sino a raggiungere valori perfettamente nor-

mali, che rimangono tali per il periodo di osservazione (due mesi). Le cifre della V. di S. sono le seguenti:

11-I: Tonsillectomia
14-I: 25 - 49 - 125
16-I: 6 - 21 - 87
18-I: 6 - 19 - 81
31-I: 3 - 9 - 60

Dai dati relativi a questi pochi casi ora riportati in maggior dettaglio e da quelli semplicemente riferiti in tabella, risulta che i valori della V. di S. presentano un grande parallelismo con lo stato clinico generale. È risultato che tali valori sono costantemente aumentati durante lo svolgimento della flogosi tonsillare sia essa accompagnata o no da altre manifestazioni mor-

normale
2 giorni prima
2÷5 » dopo
5÷10 » »
15÷20 » »
30÷60 » »

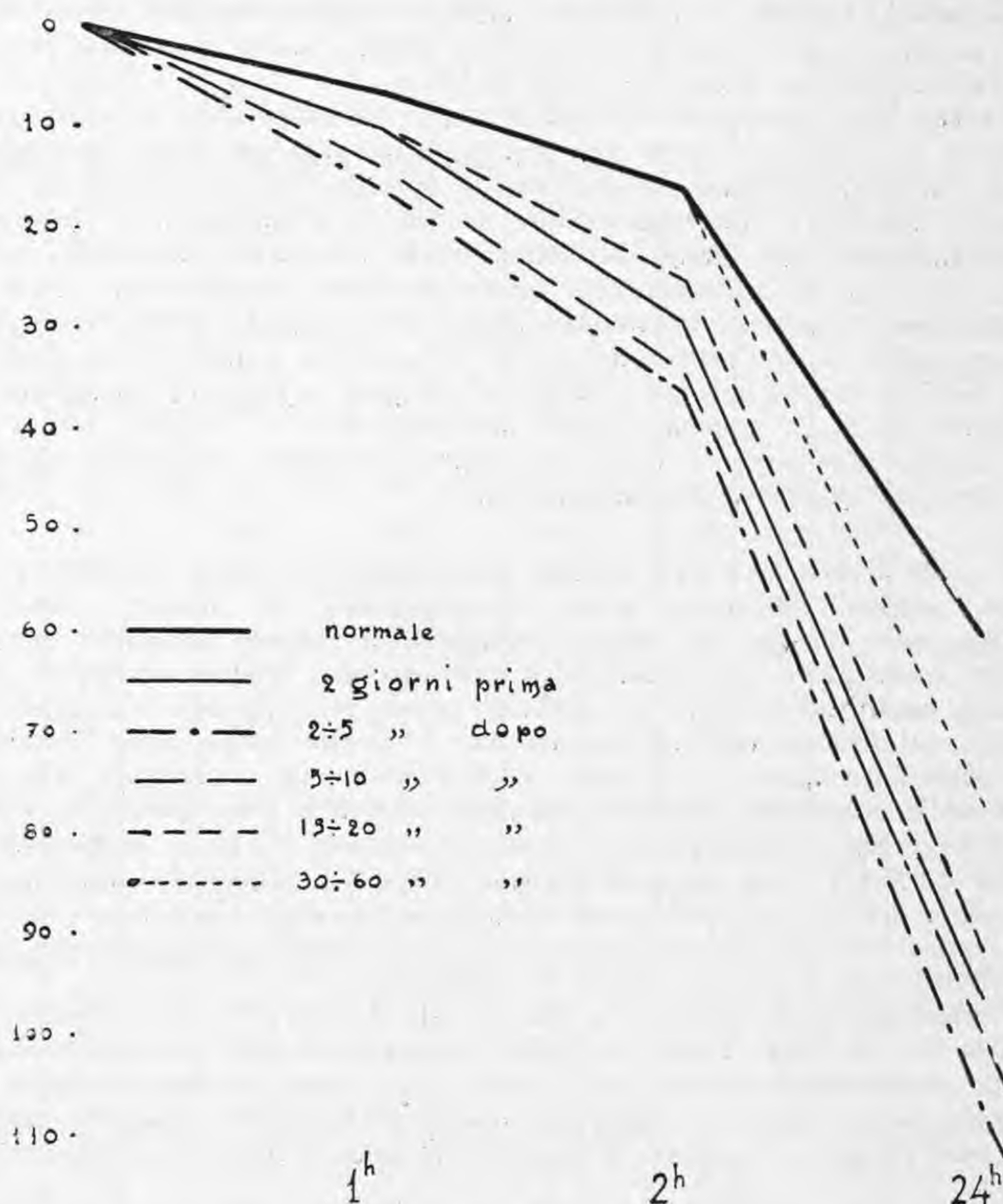



FIG. 1.

bose: che l'andamento di queste ultime è andato pure parallelo alle variazioni della V. di S.: che questa si è rapidamente elevata dopo la tonsillectomia, raggiungendo valori più o meno alti a seconda del grado di reazione dell'organismo; che tali valori sono rimasti alti anche quando, pur essendo scomparsi i momentanei reperti patologici urinari, permanevano segni di sofferenza renale rilevati dalla deficienza delle prove di funzionalità e da

una elevata pressione e azotemia: che infine la V. di S. è ritornata normale, quando le condizioni locali, generali e renali del malato erano pure tornate presumibilmente normali. Si trae l'impressione che in tutti questi casi le variazioni della V. di S. rappresentino un indice molto sensibile dello stato di flogosi di un focolaio infettivo tonsillare e del conseguente risentimento dell'organismo. Infatti si sono osservati casi in cui i valori della V. di S. erano elevati allorchè esisteva flogosi tonsillare in atto, e si avvicinavano alla norma con il regredire di questa; ritornavano prontamente ad elevarsi in seguito alla tonsillectomia per ritornare verso la norma a distanza più o meno notevole di tempo. Questa elevazione dopo tonsillectomia si è verificata con grande frequenza tanto da far ritenere veramente molto probabile uno stretto parallelismo tra i due fatti. È noto come nei periodi immediatamente successivi a tonsillectomia si abbiano nell'organismo reazioni a tipo generale (febbre) e con fenomeni così detti a focolaio (recrudescenza temporanea delle manifestazioni morbose a carico di quegli organi che erano malati precedentemente all'intervento). Se queste reazioni a focolaio riconoscano una genesi specifica od aspecifica non è ancora precisato; ma è da ritenersi che durante l'intervento e subito dopo avvenga un passaggio in circolo di materiali tossici e forse anche di germi, i quali generalmente sono responsabili delle ricordate reazioni; non sempre queste reazioni sono chiaramente documentabili, ma spesso si è verificato, anche se reazioni generali o a focolaio mancavano, un aumento della V. di S.: tale aumento come ho detto ha mostrato corrispondenza con l'entità della reazione; è quindi da ritenersi che anche quando tale reazione non è evidente, l'aumento dopo tonsillectomia della V. di S. rappresenti uno degli elementi più significativi della risposta del soggetto all'intervento e ne sia misura, con la sua sensibilità, della relativa entità; inoltre esso può costituire criterio di giudizio per i risultati terapeutici dell'intervento.

b) *Casi di tonsillite in soggetti con reumatismo articolare.*

In questo gruppo di casi la V. di S. è risultata sempre aumentata tranne in un paio di casi di reumatismo cronico: si è visto, conformemente a quanto è ben noto, che l'aumento della V. era più elevato in quei casi in cui la forma presentava andamento più acuto; però non sempre si è verificato tale parallelismo; alcune volte la V. di S. essendo molto aumentata mentre i fatti morbosi si svolgevano in maniera piuttosto silente; in questi casi però lo stato delle tonsille denunciava l'esistenza di fatti evidenti e persistenti di flogosi. Anche in questo gruppo di soggetti reumatici si sono verificate delle reazioni consecutive alla tonsillectomia consistenti generalmente in una più o meno fugace ricomparsa o accentuazione della febbre e delle manifestazioni articolari. Assai raramente, se non vi erano già precedentemente o vi erano state delle lesioni renali, si notarono delle reazioni patologiche a carico dei reni. Anche in tutti questi casi l'intensità delle reazioni generale o a focolaio ha mostrato chiari rapporti con l'elevazione dei valori della V. di S.; cosicchè anche in questi casi l'entità della reazione ha trovato un chiaro indice nel grado di aumento della V. di S. A differenza però di quanto si è verificato nel primo gruppo, raramente dopo l'intervento si è avuto un ritorno alla norma della V. di S.; in quei pochi casi in cui esso si è verificato anche le condizioni generali e locali del malato hanno mostrato un graduale progressivo

miglioramento sino a poter parlare di guarigione clinica della forma. Così che anche in questo campo la V. di S. è apparsa utilizzabile nel giudizio terapeutico dell'intervento.

I dati relativi a questo gruppo di casi vengono riportati nell'annessa tabella (Tab. 2), [v. anche fig. 2] (1). Anche per questi casi credo opportuno riportare in dettaglio alcune osservazioni:

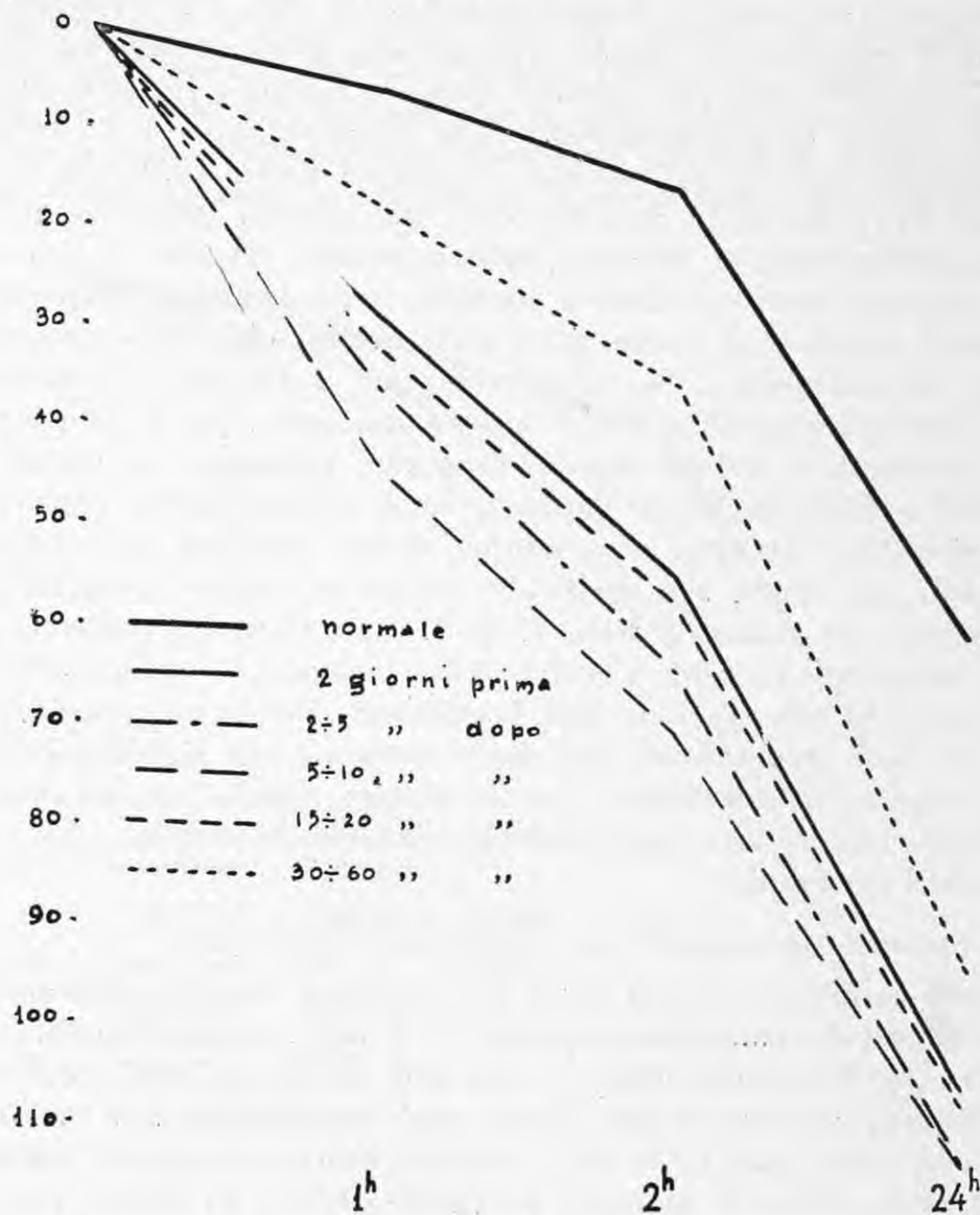



Fig. 2.

Caso XXIII. — Adele C., a. 31. Un mese prima dell'ingresso tonsillite per la durata di qualche giorno. A distanza di una ventina di giorni dall'angina, comparsa di dolori articolari alle varie articolazioni con il tipo del reumatismo articolare acuto: durante la degenza si sono fatti chiari i segni di un'insufficienza mitralica. Lieve compromissione renale: albumina presente in quantità indosabile, e qualche rara emazia nel sedimento; azotemia 0,34; pressione 128-70. Dopo circa un mese la temperatura tende a diminuire e la malata viene sottoposta a tonsillectomia (le tonsille erano ingrossate, con segni di flogosi cronica e cripte ripiene di zaffi di pus). Dopo l'intervento la temperatura sale notevolmente per pochi giorni, poi gradualmente regredisce sino a scomparire del tutto. Nei giorni immediatamente successivi all'intervento si ha albuminuria (0,50 ‰), numerose

(*) La curva relativa ai dati rilevati dopo 30-60 giorni dalla tonsillectomia riguarda solo 8 dei 17 casi riportati nella tabella II, perchè solo per essi è stato possibile lo studio prolungato per oltre 2 mesi.

TABELLA II

N. e Cognome	Età	O.a	Prima della tonsillectomia				Dopo la tonsillectomia								Osservazioni
					2 giorni		2-5 giorni		5-10 giorni		15-20 giorni		30-60 giorni		
			T°	V.d.s	T°	V.d.s.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	T°	V.d.S.	
M. G.	14	1	36°9	33	36°6	31	36°8	37	36°5	40	36°6	35		25	Reum. cron. prim. (?)
		2		68		66		7		79		76		56	
		24		124		125		125		122		126		125	
B. A.	25	1	36°4	4	36°5	3	36°5	12	35°5	7	36°	5			Reum. (?) cron.
		2		7		7		28		19		12			
		24		61		60		94		82		75			
G.	17	1	37°4	117	36°6	15	36°8	29	37°2	77	36°8	38	36°5	10	Reum. art. ac.
		2		127		42		47		115		67		25	recidiv.
		24		137		93		109		130		125		95	cardiopatia
P. G.	18	1	36°	21	36°2	8	36°8	17	35°5	25	36°2	18			Reum. art. ac.
		2		37		22		49		54		45			
		24		95		114		114		127		105			
C. P.	28	1	36°4	43	36°2	40	36°5	81	36°7	65		42			Reum. art. ac.
		2		72		65		99		84		60			cardiopatia
		24		1[illegible]9		125		132		120		122			
R. R.	15	1	36°4	25	36°6	32	36°5	27	36°4	24		20			Reum. art. ac.
		2		59		65		59		58		52			
		24		116		118		116		115		105			
A. C.	24	1	36°5	47	36°4	43	36°3	42	36°4	34	36°3	30			Reum. art. ac.
		2		61		73		71		65		60			recidiv.
		24		126		123		120		116		110			
P. P.	40	1	36°9	12	36°8	4	36°8	8	36°8	6	36°8	5			Reum. art. subac.
		2		39		9		12		17		14			recidiv.
		24		97		60		65		64		60			cardiopatia
D. L.	31	1	36°8	77	36°7	75	36°8	79	36°2	95	36°2	32			Reum. art. rec.
		2		119		118		127		132		127			miocardite reum.
		24		140		140		140		143		131			
P. Q.	17	1	36°5	22	36°	20	36°4	40	36°2	39	36°3	22	36°6	10	Reum. art. ac.
		2		45		44		82		79		43		18	
		24		97		92		112		112		102		95	
I. A.	17	1	35°5	2	35°6	2	36°5	4	36°1	3					corea - Reum.
		2		$4^1/_2$		4		10		8					
		24		104		95		47		48					
C. N.	22	1	36°8	85	36°6	34	36°	35	36°8	95	36°	59			Reum. art ac.
		2		121		60		62		118		95			recidiv.
		24		140		115		112		142		126			cardiopatia
C. A.	31	1	36°8	80	36°7	86	37°2	86	36°5	120	36°5	60	36°5	52	Reum. art. ac.
		2		1[illegible]0		125		135		141		100		84	cardiopatia (?)
		24		144		142		145		146		140		124	
C. I.		1	36°8	22	36°4	20	37°4	35	36°5	43	37°	47	36°5	40	Reum. art. ac.
		2		51		48		70		83		89		85	
		24		121		118		143		144		145		125	
L. G.		1	36°8	15	36°6	13	36°4	20	36°5	22	36°5	14			Reum. art. ac.
		2		42		34		41		48		34			
		24		104		98		105		110		100			
B. G.	22	1	36°4	25	36°4	20	36°6	23	36°6	15	36°5	13	36°4	8	Reum. recid.
		2		52		46		43		36		30		18	cardiopatie
		24		115		105		106		90		93		90	
D. L.	22	1	36°5	60	36°5	52	36°3	41	36°2	30	36°6	20			Reum. art. ac.
		2		90		83		73		58		43			card opatia (?)
		24		125		125		130		115		105			

emazie nel sedimento e qualche cilindro; l'azotemia sale a 0,58 per poi rapidamente discendere a 0,27; anche le urine si fanno del tutto normali.

A distanza di 24-48 ore dalla tonsillectomia si ha netta ripresa dei dolori articolari, con carattere vagante sino ad aversi una fugace ripresa di un quadro di reumatismo articolare acuto; dopo qualche giorno i fatti articolari regrediscono, la temperatura scompare e l'ammalata va rapidamente e progressivamente migliorando sino a raggiungere uno stato di guarigione clinica.

I valori della V. di S. nei vari periodi di osservazione sono i seguenti:

13-I-35:	T. 36°,8	86 - 125 - 142
14-I-35:	Tonsillectomia	
16-I-35:	T. 37°,2	86 - 135 - 145
22-I-35:	T. 36°,5	120 - 141 - 146
30-I-35:	T. 36°,5	60 - 100 - 140
1-II-35:	T. 36°,5	52 - 84 - 124

Caso XXVII. — D. Linda, a. 22. Circa un mese prima dell'ingresso, tonsillite per la durata di qualche giorno. A distanza di pochi giorni dall'angina comparsa di dolori articolari alle varie articolazioni con i caratteri del reumatismo articolare acuto. Durante la degenza sono comparsi i segni di un'insufficienza mitralica. Lieve compromissione renale; albumina in quantità indosabile, azotemia 0,34 ‰. Pressione 120-70. Dopo quindici giorni l'ammalata è apirettica e viene sottoposta a tonsillectomia (tonsille piccole, criptiche con segni di flogosi). Dopo l'intervento leggero rialzo della temperatura (37°,5) che poi gradatamente diminuisce fino a scomparire del tutto. Nei giorni successivi all'intervento non si notò nessun risentimento renale. Azotemia 0,34 ‰. A distanza di 48 ore dalla tonsillectomia, ripresa dei dolori articolari alle varie articolazioni con segni di flogosi. Dopo qualche giorno i fatti articolari regrediscono e la temperatura scompare, e l'ammalata va progressivamente migliorando fino a completa guarigione clinica.

Dati della V. di S.:

19-II-35:	T. 36°,5	52 - 83 - 125
19-II-35:	Tonsillectomia	
21-II-35:	T. 36°,3	41 - 73 - 130
27-II-35:	T. 36°,2	30 - 58 - 115
2-III-35:	T. 36°,3	20 - 43 - 105

Caso XXII. — C. Nello, a. 22 A 16 anni reumatismo articolare acuto e consecutiva cardiopatia valvolare. Un mese prima dell'ingresso in Clinica, tonsillite acuta seguita a distanza di qualche giorno da ripresa di reumatismo articolare acuto. Tonsille piccole, incapsulate, criptiche con zaffi di pus. Dentatura guasta. Al cuore i segni di un'insufficienza mitralica e aortica. Tracce di albumina nelle urine e qualche emazia nel sedimento. Prove della diluizione e della concentrazione normali: azotemia 0,25 ‰.

Il 18-I-35 è tonsillectomizzato: dopo l'intervento il malato accusa per un paio di giorni senso di cardiopalmo intenso: dopo tre giorni si ha comparsa di febbre per qualche giorno e ripresa di dolori articolari anche intensi a numerose articolazioni; questi fatti regrediscono rapidamente e scompaiono entro pochi giorni. Subito dopo l'intervento vi è aumento di albumina nelle urine e nelle emazie nel sedimento; dopo qualche giorno l'albumina è presente in tracce minime e non si osservano emazie: dopo una ventina di giorni e anche in seguito a distanza di altri due mesi, le urine sono del tutto normali: nel periodo in cui vi è stata sintomatologia urinaria anche le prove di diluizione e di concentrazione sono risultate lievemente alterate; in seguito, normali: sempre normale l'azotemia.

I dati della V. di S. sono i seguenti:

15-XII-34:	T. 36°,8	85 - 121 - 140
18-XII-34:	T. 36°,7	63 - 97 - 135
20-XII-34:	T. 36°,6	65 - 88 - 130
27-XII-34:	T. 36°,6	32 - 75 - 131
8-I-35:	T. 36°,8	34 - 60 - 115
18-I-35:	Tonsillectomia	
19-I-35:	T. 36°	35 - 62 - 112
24-I-35:	T. 36°,8	95 - 118 - 142
31-I-35:	T. 36°	59 - 95 - 126

Considerazioni.

I fatti osservati meritano un breve commento.

Tutti i casi che presentavano flogosi tonsillare acuta o cronica hanno mostrato un aumento della V. di S.; e ciò indipendentemente dalla contemporanea presenza o meno nel malato di altre affezioni. È da ritenersi quindi che anche la tonsillite di per sè, analogamente a quanto si ha per altri processi infettivi, sia fattore sufficiente per determinare un aumento della V. di S.: e ciò è perfettamente in accordo colle nozioni comuni. Solo devo dire che anche in alcuni casi in cui la flogosi tonsillare si presenta in stato di cronicità, essa non risulta del tutto indifferente per l'organismo, e in tal caso tale fatto ci viene precisamente segnalato dal contegno della V. di S. Questa semplice constatazione ha la sua importanza, e bene si accorda e completa altri dati secondo cui la semplice presenza di focolai infettivi cronici tonsillari sarebbe responsabile di una serie di modificazioni umorali e tissulari (Chini): il fatto che durante il manifestarsi di lievi recrudescenze tonsillitiche, che possono decorrere anche in completa apiressia, si abbia un aumento della V. di S. e che aumento analogo o anche in molti casi più notevole si verifichi subito dopo tonsillectomia, è elemento che permette di sospettare che sia nell'un caso che nell'altro si abbia il passaggio dalle tonsille nell'organismo di materiali di cui non possiamo con sicurezza precisare l'azione patogena, ma che comunque provocano pressochè costantemente delle reazioni biologiche che hanno un certo significato. E ciò credo abbia maggior importanza quando si pensi che un aumento anche cospicuo della V. di S. dopo tonsillectomia si può avere, e spesse volte si ha, anche indipendentemente da un contemporaneo movimento febbrile.

Il problema dei rapporti tra esistenza di focolai infettivi streptococcici e V. di S. dopo questo breve accenno, credo possa essere ulteriormente studiato e utilizzato nel terreno pratico delle cosidette infezioni focali. Intanto ho creduto opportuno a questo scopo e per avere un semplice criterio di orientamento di istituire al riguardo alcune poche ricerche sperimentali. Ho cioè praticato delle specie di focolai infettivi streptococcici, sino ad un certo punto circoscritti, in alcuni conigli, studiandone l'evoluzione in rapporto con le modificazioni eventuali della V. di S. Di queste indagini sperimentali riferisco brevemente.

In una decina di conigli venne iniettato sottocute al dorso una piccola quantità di brodo-cervello-cultura di streptococchi provenienti da tonsilla di reumatico e che iniettati endovena a conigli si erano dimostrati artrofili e scarsamente virulenti.

Determinata la V. di S. in prove ripetute e constatata nel singolo animale una notevole costanza di dati allorchè la ricerca venga eseguita in considerazioni generali analoghe (gli animali, della medesima età, vennero tenuti ad egual regime dietetico; i prelevamenti da vena del padiglione auricolare venivano fatti al mattino ad animali tenuti a digiuno dalla sera precedente, ecc.) veniva praticato il focus streptococcico e poi, a distanza di qualche giorno, ripetutamente, ricercata la V. di S. Per la scelta dei momenti di prelevamento del sangue rispetto al momento in cui era stato praticato il focus, ho avuto presenti alcuni criteri generali dedotti da esperienze condotte in questo campo in questo laboratorio. Con opportune limitazioni e variazioni da caso a caso, dovendosi tener conto al riguardo anche delle di-

versità biologiche dei ceppi, volta a volta usati, si può dire che con la tecnica da noi usata, l'istituzione di un focus streptococcico porta, per quel che qui può avere interesse, ai seguenti fatti: nei primi giorni dalla istituzione del focus (1-2 giorni) si può dimostrare mediante emoculture il passaggio in circolo dei germi iniettati sotto forma di focus: in seguito le emoculture risultano generalmente negative; solo qualche rara volta furono positive anche a discreta o notevole distanza di tempo; dal focus praticato è possibile ricoltivare i germi iniettati per un discreto tempo; però a distanza di 10-12-15 giorni è facile ottenere culture del tutto negative, potendosi ritenere che a quest'epoca i germi iniettati sono morti: la semplice presenza del focus non provoca generalmente in questo breve periodo di tempo modificazioni umorali riconoscibili con il metodo dell'agglutinazione specifica; questo periodo di tempo (10-15 giorni) è invece spesse volte sufficiente perchè si istituisca un certo stato di ipersensibilità dei tessuti ai derivati streptococcici. Non sempre i fatti si presentano con le caratteristiche e le modalità ora ricordate, dovendosi dar valore a condizioni diverse e particolarmente alle singole proprietà biologiche dei vari ceppi usati; ma assai frequentemente, per lo meno seguendo le modalità sperimentali abituali in questo laboratorio, si. Questi fatti vanno tenuti presenti perchè possono di per sè influire (batteriemia ecc.) sulla V. di S. Io mi sono limitata in queste indagini a ricercare la sopravvivenza dei germi nel focus ed ho potuto osservare che dopo una quindicina di giorni le culture, prima positive, rimanevano sterili. Per avere un criterio generico della risposta dell'organismo alla condizione infettiva, ho ricercato parallelamente alle modificazioni della V. di S. anche le modificazioni della leucocitosi e della formula leucocitaria.

I risultati ottenuti, nel loro insieme, sono stati i seguenti:

1) La V. di S. ha dimostrato valori un po' diversi, ma con piccole oscillazioni, nei singoli animali normali, ma per ciascuno di essi i dati sono stati pressochè costanti nelle varie determinazioni.

2) Dopo l'istituzione del focus, a distanza di qualche giorno, si è avuto un aumento, più o meno manifesto, a volte discreto o notevole, a volte modesto, della V. di S.

3) L'aumento è andato poi regredendo e a distanza di una quindicina di giorni i valori della V. di S. sono ritornati ai valori presso a poco iniziali.

4) Si sono osservate scarse modificazioni del numero dei leucociti nel senso di una momentanea leucocitosi a distanza di qualche giorno dall'istituzione del focus; dopo qualche giorno i leucociti ritornarono ai valori di partenza.

5) È risultato un certo parallelismo tra modificazioni della V. di S. e modificazioni dei leucociti, sia per quello che riguarda il loro numero, sia per la loro qualità; in genere però si sono osservate scarse modificazioni della formula leucocitaria; solo si è osservato un certo aumento dei monociti.

Senza riferire tutti i singoli dati, riporto semplicemente un paio di esempi:

con. 59	6-VI-34:	Gl. bianchi 8.200	V. S.	2 - 4 - 60
	8-VI-34:	» » 8.000	» »	2 - 5 - 58
	9-VI-34:	Focus		
	11-VI-34:	Gl. bianchi 14.000	» »	6 - 17 - 125
	17-VI-34:	» » 9.000	» »	4 - 15 - 122
	22-VI-34:	» » 7.500	» »	3 - 8 - 45
	24-VI-34:	Coltura da focus	» »	negativa

con. 539 C.	17-IV-34:	Gl. bianchi 8.500	V. S. 1 - 2 - 23
	20-IV-34:	» » 8.300	» » 2 - 3 - 30
	25-IV-34:	Focus	
	28-IV-34:	Gl. bianchi 10.000	» » 1 - 4 - 154
	4-V-34:	» » 8.000	» » 7 - 17 - 100
	6-VI-34:	» » 9.000	» » 2 - 4 - 35

In questo campo di indagini lo studio della V. di S. è un elemento di più per la migliore conoscenza dei rapporti tra reazioni dell'organismo e presenza di focolai infettivi streptococcici sperimentali, ed ho creduto giusto riferirli anche perchè è possibile scorgere un certo parallelismo con quanto si osserva in patologia umana.

Tenendo conto di questi dati sperimentali e delle osservazioni precedentemente fatte a proposito dei casi studiati clinicamente, è possibile concludere che la presenza di un focolaio infettivo cronico streptococcico può influire sulla V. di S. nel senso che ne determina modificazioni che sembrano andare parallele alla evoluzione del focolaio infettivo stesso.

Nel tentativo di utilizzare i dati forniti dalla V. di S. allo scopo di vedere se le variazioni di questo indice biologico possano in qualche maniera consentire l'individuazione di rapporti fra il focolaio infettivo e le manifestazioni morbose eventualmente presenti nell'organismo, credo dovermi limitare ad alcune poche considerazioni.

In alcuni casi si è notato che lo stato di flogosi tonsillare e l'andamento clinico di alcune concomitanti manifestazioni morbose ha mostrato un evidente parallelismo e che analogo contegno ha mostrato la V. di S.: così in alcuni casi di tonsillite con risentimento renale si è visto che il grado di risentimento renale, rilevato dai reperti urinari, dall'azotemia, dalla pressione, dalle prove di funzionalità renale, è andato parallelo al grado di flogosi tonsillare; ogni ripresa tonsillitica è stata prontamente seguìta da fatti di sofferenza renale; contemporaneamente la V. di S. ha mostrato corrispondenti alterazioni. Allorchè, dopo che stato tonsillare, reperti renali e V. di S. erano più o meno nettamente regrediti e talvolta ridotti a valori normali, si procedette alla tonsillectomia, raezioni dell'organismo generali e a focolaio e specie quest'ultime e V. di S. hanno mostrato nell'entità delle corrispondenti alterazioni una singolare corrispondenza; infine in quei casi in cui dopo tonsillectomia si arrivò ad uno stato clinico di guarigione della malattia, anche la V. di S. ritornò a valori perfettamente normali. In questi casi, dato l'andamento di queste coincidenze è presumibile che con le sue variazioni e passaggi da valori patologici a valori normali, la V. di S. serva da segno rivelatore di correlazioni patologiche tra focolaio infettivo e malattia concomitante.

Questo insieme di condizioni prese ora in considerazione si è verificato in un certo numero di malati, e precisamente tra il gruppo dei tonsillitici in cui la flogosi tonsillare era accompagnata da fatti più o meno notevoli di compromissione renale. In questi casi l'insorgenza della forma, l'andamento clinico, le reazioni da tonsillectomia, i risultati tardivi, lasciano presumere che tra focolaio infettivo e malattia esistessero rapporti facilmente affermabili. In realtà il ritorno alla norma delle condizioni renali in alcuni casi verificatasi parallelamente ad un ritorno alla norma della V. di S. dopo tonsillectomia, lascia presumere non solo l'esistenza dei rapporti tra i due

fatti, ma che anche, con ogni probabilità, il focolaio infettivo tonsillare rappresentava il solo fattore morbigeno. Se infatti, tolto il focolaio tonsillare, fosse rimasto nell'organismo più profondamente o altrove qualche altro focolaio infettivo o negli stessi reni, come talvolta si verifica (Massa e Battistini), è da ritenersi che la V. di S. non sarebbe ritornata normale. Se si dovesse accettare un tale giudizio, io credo che la ricerca della V. di S. potrebbe essere utile nello svelarci condizioni di questo genere, e che quindi essa dovrebbe essere sempre praticata con tale indirizzo.

Ma in molti casi, e trattasi particolarmente dei soggetti reumatici, non si è osservato un tale contegno.

In questo gruppo si è visto solo in pochi casi il ritorno alla norma dei valori della V. di S. e solo in questi si è potuto parlare di miglioramento o anche di guarigione clinica della forma; negli altri ciò non si è verificato. Mentre però anche in questi ultimi casi l'aumento dei valori patologici della V. di S. dopo tonsillectomia unitamente alle reazioni generali e a focolaio può essere espressione in senso lato dei rapporti tra focolaio infettivo tonsillare e malattia, il mancato successivo ritorno alla norma dei valori della V. di S. e gli scarsi o nulli risultati terapeutici consecutivi all'intervento, avvalorano l'interpretazione data a proposito del primo gruppo di casi e sono in accordo con altre nozioni che ci vengono dalla patologia e dalla pratica. È noto che in una gran parte dei reumatici sottoposti a tonsillectomia, i risultati terapeutici dell'intervento sono realmente assai scarsi o nulli: questo fatto è stato largamente utilizzato per negare l'esistenza di rapporti fra focolai infettivi tonsillari e reumatismo. Tale criterio non è in sè e per sè direttamente sostenibile. La patologia del reumatismo ci dà la nozione che quelle reazioni dei tessuti che vengono dalla gran parte degli autori interpretate come sede e serbatoi del virus reumatico, difficilmente sono limitate ai tessuti tonsillari, e se lo sono, ciò si verifica solo in fasi precocissime della malattia: rapidamente esse invece interessano i tessuti peritonsillari e anche un po' tutti i tessuti che circondano le vie aeree e digestive superiori (Saratoff), onde è a priori presumibile che l'allontanamento delle tonsille poco possa influire sul decorso della malattia.

Anche con ciò, per chi ammette che le tonsille spesso possano essere la porta di ingresso del virus reumatico, e che comunque in esse a lungo il virus permanga, la tonsillectomia può essere consigliabile allo scopo di diminuire nuovi afflussi di virus o comunque di materiali tossici di fronte ai quali le articolazioni malate non dovrebbero essere sempre indifferenti. Ma ritornando a quanto ci può su questo terreno fornire lo studio della V. di S., dobbiamo ritenere che anche in questo campo essa ci possa dire qualche cosa, non fosse altro come interpretazione retrospettiva e come criterio di giudizio prognostico. Infatti in quei casi in cui dopo tonsillectomia anche a distanza di qualche settimana la V. di S. mostrava valori elevati, qualche volta a distanza di tempo si manifestarono delle riprese della sintomatologia articolare e nel complesso essa sintomatologia non risultò che momentaneamente influenzata dall'intervento. E ciò in accordo con la patologia: in tali casi è presumibile che oltre nelle tonsille l'agente morboso fosse presente anche altrove nell'organismo e forse nelle stesse articolazioni e perciò inaccessibile agli interventi liberatori. In quei casi invece in cui dopo tonsillectomia si ebbe un ritorno alla norma della V. di S., il che corrispose ad uno stato di

guarigione clinica per lo meno temporanea della forma, non è da escludersi che il focolaio tonsillare rappresentasse un elemento di primo piano nel complesso patologico del malato. In verità in tali casi anche altre considerazioni, che esulano dalla attuale trattazione, facevano ritenere come probabile che si trattasse di particolari forme di pseudoreumatismi infettivi nei quali il fattore tonsillare doveva rappresentare un elemento predominante. Ne viene, se così è, che anche nel campo dei reumatismi lo studio della V. di S. e dei suoi rapporti colla tonsillectomia può costituire elemento di giudizio di una certa importanza. Questi fatti naturalmente hanno valore solo se vengono volta a volta direttamente messi a confronto con altri elementi, il che si sta appunto facendo da qualche tempo in questa clinica da parte di Chini e collaboratori.

Conclusioni.

Lo studio della V. di S. non è senza valore nella valutazione degli effetti della tonsillectomia in diverse categorie di malati. Dalle ricerche praticate e limitate per ora ad un numero piuttosto ristretto di casi regolarmente seguiti, è risultato:

1) La presenza di un focolaio infettivo tonsillare può di per sè provocare modificazioni della V. di S., le quali seguono l'andamento clinico della forma nei casi di tonsillite acuta; anche in casi di forme croniche e senza apparenti risentimenti generali la V. di S. può presentare valori elevati.

2) Dopo tonsillectomia si ha quasi costantemente una elevazione dei valori della V. di S. di breve durata; questo fatto è analogo a quello che si verifica al seguito di recrudescenze spontanee dello stato di flogosi del focolaio tonsillare, e rappresenta un indice assai sensibile della reazione dell'organismo alla tonsillectomia.

3) A distanza dall'intervento i valori della V. di S. tendono in alcuni malati a tornare alla norma, in altri permangono elevati; nel primo gruppo si è in genere verificata la regressione ed anche la guarigione clinica della forma, il che non si è avuto nel secondo gruppo.

4) Dallo studio delle reazioni consecutive a tonsillectomia e dal decorso clinico della forma dopo l'intervento confrontato con il contegno della V. di S., è emersa una stretta corrispondenza tra i due ordini di fatti.

5) Tenuto conto delle nozioni di patologia e di quanto ci proviene dalla pratica, si trae l'impressione che lo studio della V. di S. sia utilizzabile come indice di grande sensibilità per l'interpretazione di alcuni rapporti tra focolai infettivi e manifestazioni morbose a distanza e quale criterio di valutazione prognostica e terapeutica.

*
* *

Ringrazio il prof. V. Chini per il suggerimento del lavoro e per i consigli datimi nel suo svolgimento.

RIASSUNTO.

In base ai casi studiati risulta che lo studio della V. di S. può costituire un indice sensibile dell'entità delle reazioni consecutive a tonsillectomia e che, opportunamente ricercato a varia distanza di tempo dall'intervento, può essere utilizzato anche in senso prognostico e quale elemento di valutazione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA.

A. Partos-Bernath. Die Med. Welt, 7, 1066, 1933.
H. Herrmann. Die Med. Klin., 29, 1151, 1933.
C. Cipriani, A. Robecchi e Angeleri. Min. Med., 23, 480, 1932.
Mathieu e Guillaumin. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 8, 5, 1931.
A. J. Burkardt. Fortschr. d. Ther., 10, 142, 1934.
H. Lebel e M. Lottrup. Acta Med. Scand., 80, 551, 1933.
Routier. Gaz. Méd. de France, 500, luglio 1932.
Yiménez-Diaz. Ann. de Méd. int., 3, 143, 1934.
R. Guyut. Revue Méd. de la Suisse Romande, 53, 882, 1933.
Raponsky. Paris Méd., 49, 461, 1933.
Strainsby. Clin. Investigation, 12, 1041, 1933.
Wescott e Spain. Journ. of Allergy, 4, 570, 1933.

II.

Clinica delle malattie dell'apparato respiratorio
della R. Università di Roma
Direttore: On. Prof. E. Morelli

Bronchiectasie e tubercolosi polmonare.

Giuseppe Daddi, aiuto e libero docente.

Avendo avuto occasione di osservare alcuni casi di bronchiectasie in vario modo associate a tubercolosi polmonare, mi è parso opportuno illustrarli ponendone in rilievo alcune caratteristiche. Un'ampia disamina dell'argomento con tutti i necessari riferimenti clinici, radiologici ed anatomopatologici esorbita dai limiti impostimi, tuttavia è bene ricordare che il miglioramento della diagnostica radiologica, accurate indagini anatomiche e la larga applicazione dei più sensibili metodi per l'accertamento del b. K. hanno in questi ultimi anni notevolmente contribuito a mettere in evidenza gli importanti e molteplici rapporti fra tubercolosi e bronchiectasie.

A parte i casi in cui esiste una chiara relazione fra i due processi morbosi, si sa adesso che un certo numero di quelle affezioni bronchiali a sintomatologia emoftoica nelle quali per alcuni dati clinici si veniva indotti alla diagnosi, più o meno sicuramente posta, di malattia tubercolare, rientrano invece fra le bronchiectasie. Mi riferisco in modo particolare alle sindromi pseudotubercolari dovute alle cosidette « Bronchiectasie larvate » o « bronchioliti bronchiettasiche » descritte da Omodei Zorini e da lui ampiamente illustrate nel Congresso di Medicina interna, tenuto a Roma nel 1934, come costituenti un'entità nosologica ben definita.

D'altra lato, nell'espettorato di un discreto numero di bronchiectasici si è potuta accertare la presenza di b. K. aventi per lo più il significato di agenti responsabili di lesioni tubercolari in atto o pregresse, nonostante che talvolta essi sembrino potersi considerare come dei semplici saprofiti.

A conferma dell'importanza che l'infezione tubercolare ha come causa più o meno diretta di alcune bronchiectasie (forme bronchiali di tbc., cirrosi polmonari tubercolari, cirrosi pleurogene ecc.) vanno ricordati i recenti

lavori di Ameuille e collaboratori, che dimostrano come in un certo numero di casi le bronchiectasie insorgano in quei distretti polmonari nei quali l'irrorazione sanguigna è insufficiente per l'arterite tbc. obliterante e arterie polmonari corrispondenti.

In definitiva, i rapporti fra bronchiectasie (br. ect.) e tubercolosi possono venire riassunti come segue:

I.) Infezione tubercolare come causa diretta o indiretta di br. ect.

II.) Infez. tbc. sovrapposta a br. ect. aventi origine non tbc.

III.) Br. ect. infettate da b. K. non manifestamente attivi nell'organismo.

Fra i casi da me osservati si trovano esempi caratteristici che illustrano ciascuno dei possibili tre rapporti fra tbc. e br. ect. Per maggiore chiarezza e brevità di esposizione riunisco sinotticamente nella tabella I i dati più importanti desunti dalla storia, l'es. clinico e radiologico dei vari ammalati.

Bronchiectasie secondarie a lesioni tubercolari. — Si tratta di 4 casi di tbc. ematogena pregressa in cui i fenomeni tubercolari attuali sono scarsi o nulli, nonostante l'esistenza di una sintomatologia dominata da ripetute, più o meno gravi emottisi. È noto come appunto il susseguirsi di episodi emoftoici, talvolta per lunghi periodi di tempo, sia il fenomeno che in questi ed in casi analoghi maggiormente impressiona l'ammalato e può indurre il medico a porre diagnosi non sempre giustificate di tbc. in atto. Infatti, in due soli dei nostri casi si hanno lesioni tubercolari lentamente evolutive, mentre negli altri due il processo specifico si è arrestato, rimanendone solo una traccia radiologica. In questi ultimi, positivi alla cutireazione con la tubercolina, l'espettorato è divenuto negativo per il b. K.; ciò non deve meravigliare poichè nei casi in oggetto le lesioni appaiono in fase regressiva cicatriziale e si sa invece che anche le forme ematogene attive sono molto spesso chiuse.

In questi casi come in molti altri simili le emottisi osservate sono probabilmente da riferire alla presenza di br. ect. e non ad una lesione tubercolare attiva.

In tutti i quattro casi le br. ect. sono di tipo cilindrico, in due hanno sede basilare, in uno apicale e nel quarto basilare ed apicale incrociata. Si ha quindi uniformità di tipo nelle lesioni bronchiettasiche con differente sede.

Soffermandoci a questo punto a considerare le forme di affezione tubercolare riscontrate nei casi in oggetto, notiamo come in tutti si abbiano i segni radiologici e clinici della tubercolosi ematogena (miliare calcificata, sclerosi apicale ecc.).

Recentemente studiosi autorevoli (Simon, Blumenberg ecc.) hanno bene documentato il valore della tbc. essudativa e specialmente delle infezioni primarie a lungo persistenti come fattori di br. ect. sia nella zona polmonare colpita sia a distanza. Infatti, la guarigione di infiltrati pneumonici rimasti per lungo tempo (1-1 1/2 anno) ha come conseguenza inevitabile una fibrosi che porta alla dilatazione cilindrica dei bronchi in essa compresi. Ma tale fibrosi può in alcuni casi estendersi dal focolaio primario fino ad interessare tutto un polmone ed inoltre la grave compromissione delle ghiandole dell'ilo ed il loro ingrossamento possono determinare una compressione sui bronchi e quindi essere causa di br. ect. in zone atelettasiche.

NOME	SESSO	ETÀ	PRECEDENTI TUBERCOLARI			Malattie t.b.c.		Presenza di b. Koch nell'espettor.	BRONCHIECTASIE				Malattie non Tbc. bronchiectasizzanti dell'apparato respiratorio	Diagnosi	Rapporto fra Tbc. e br. ect.
			anamnesi familiare	anamnesi personale remota	anamnesi personale recente	in atto	pregresse		inizio	tipo	sede	decorso			
Ter. Al.	M.	32	madre e sorella	adenite cerv. specif. a 10 a. emottisi ripet. dall'età di 10 a.	aumento dei fenomeni morbosi	Tbc. polmonare diffusa prevalentemente a D.	—	+	antico	cilindriche	apicali D.	stazionario, condizioni poco buone	—	Tbc polmonare diffusa prevalente a D. con piccole br. ect. apicali	br. ect. da infezione tbc. a tipo ematogeno
De San. An.	F.	26	—	pleurite a 13 anni	—	—	—	—	un anno	cilindriche	basilari S.	stazionario, condizioni discrete	—	br. ect. cilindriche basilari a S noduli calcificati al polm. D esito di miliare discreta	br. ect. da pregressa infezione tbc.
Dell'A. Gius.	M.	29	sorella	a 27 anni periodo febbrile con emottisi	nuovo per. febbr. ed emottisi a 28 anni	—	—	—	un anno	cilindriche	basilari S.	stazionario, condizioni discrete	—	br. ect. secche emoftoiche alla base di sinistra	—
Pan. Car.	M.	28	—	—	—	Tbc. fibronodulare apicale D. e basilare S.	Tbc. nodulare S.	+	recente	cilindriche	apicali D.	stazionario, condizioni discrete	a 26 anni polmonite e pleurite sierosa D. post-operatorie	Tbc. fibronodulare apicale D. e basilare S. con br. ect. cilindriche apicali S.	br. ect da pregressa infezione tbc.
Fin. Gi.	M.	41	—	—	—	—	Tbc. fibrosa diffusa su base ematogena	+	antico	cilindriche	basilari bilaterali	progressivo grave	broncopolmonite a 6 anni di età	Tbc. fibrosa su base ematogena in soggetto bronchitico e br. ectasico cronico	infezione tbc associata a br. ect. non tbc.
Magl. U.	M.	21	fratello	—	emottisi a 20 anni	Tbc. cavitaria apicale S. Tbc. essudativa parailare D.	—	+	da 12 anni	cilindriche	basilari D.	stazionario; condizioni poco buone	broncopolmonite a 9 anni	Tbc cavitaria del polm. S in cura di pnt terapeutico br. ect cilindr. del lobo inferiore del polm. D	infezione tbc. associata a br ect. non tbc.
Fior. Ga.	M.	49	fratelli e nipote	—	—	Tbc. apicale S.	—	—	da 12 anni	cilindriche	basilari e apicali S.	stazionario, condizioni discrete	broncopolmonite a 12 anni con bronchite cronica residuata	stato asmatico con bronch cron ricorr. ed enfisema; piccole b ect basilari e apicali S; Tbc apice S	infezione tbc associata a br. ect non tbc
Pelag. Pi.	M.	27	—	—	—	—	—	+	da 20 anni	sacciformi	basilari S.	stazionario, condizioni discrete	bronchite 20 anni or sono	br ect sinistre trattate con frenico-exeresi.	br. etc. infettate da b. di Koch non attivi nell'organismo
Sav. Lor.	M.	24	fratelli	—	—	—	—	+	da 14 anni	—	basilari S.	stazionario, condizioni discrete	bronchiti recidivanti da 14 anni	caverna br. ectasica basilare S.	br ect. infettato da b di Koch non attivi nell'organismo
Rap. Tu.	M	21	—	—	—	—	—	+	da 18 anni	sacciformi	basilari bilaterali	stazionario, condizioni discrete	pertosse e broncopolmonite a 3 anni	br ect basilari prevalenti a sin. infettate con b. K. e trattate con frenico-exeresi S.	br ect infettate da b. di Koch non attivi nell'organismo

D'altra parte, l'importanza della tbc. ematogena come causa di br. ect. è stata ripetute volte denunciata da Duken, da Diehl, da Bernard, da Simon, da Köttgen, che ha trattato in modo specifico l'argomento ecc. e messa in rapporto con la tendenza sclerosante, retraente che le lesioni hanno in questa particolare forma. Sulla scorta anche dei dati di Ameuille, è opportuno insistere sul fatto che frequentemente le metastasi tubercolari ematogene colpiscono i vasi anche di piccolo calibro ed in ispecie le arterie, producendo fenomeni infiammatori che possono condurre all'obliterazione del lume vascolare e di conseguenza a necrosi, connettivazione e cicatrizzazione nei territori irrorati.

Corrispondentemente alla localizzazione preferita nei focolai ematogeni anche le br. ect. da pregressa tbc. ematogena dovrebbero riscontrarsi prevalentemente nelle regioni apicali: viceversa nei miei casi ed in quelli della letteratura la sede più frequente delle br. ect. è quella basilare sinistra. Tale evenienza può essere spiegata sia con l'intervento di particolari condizioni topografiche (peculiare disposizione del bronco principale di S.) invocate da Dùken appunto per le br. ect. alla base di S. oppure di una speciale predisposizione congenita, che per Sauerbruch sarebbe da riferire ad azioni dannose comprimenti esercitate sui bronchi e sul parenchima di quel distretto polmonare dal dotto di Cuvier di sinistra.

Secondo altri AA. invece la predisposizione alle br. ect. potrebbe essere dovuta all'alterarsi delle cartilagini bronchiali (Pepere) e delle fibre elastiche e del sistema muscolare liscio (Supino), oppure a deficienza funzionale delle fibre muscolari liscie dei bronchi « leoiastenia bronchiale » (Greppi).

Nella sua recente e completa relazione al Congresso della Soc. Ital. Med. Int. del 1934, Omodei Zorini ha interpretato il meccanismo di formazione delle br. ect. distinguendo: un momento iniziale nel quale agisce la causa fondamentale rappresentata da lesioni infettive che persistono a lungo nella mucosa e colpiscono tutta la parete bronchiale che viene indebolita di fronte al lavoro respiratorio anche normale; un secondo tempo nel quale interviene un fattore di « pulsione » (ristagno di secreto, colpo di tosse) ed infine un terzo tempo nel quale si aggiunge anche la *trazione* dovuta a processi sclerotici peribronchiali o pleurici. Anche nelle br. ect. su base tubercolare la lesione della parete bronchiale ha grandissimo valore. Però, specialmente nella tbc. ematogena essa non sembra iniziarsi dalla mucosa ma da focolai intramurali o del connettivo peribronchiale. Nel determinare la dilatazione bronchiale, all'azione traente esercitata da un tessuto cicatriziale legato sia a focolai della parete del bronco sia a focolai parenchimali si aggiungono anche i fenomeni di pulsione tanto più in quanto sappiamo che spesso nelle forme ematogene si riscontra un catarro bronchiale.

Mi sembra opportuno, però, prospettare anche l'ipotesi che alcune volte la localizzazione extrapicale, mediotoracica e basilare sopratutto destra, possa venire riferita all'infezione primaria, che predilige tali sedi. In casi del genere, allora, le disseminazioni ematogene non avrebbero valore bronchiectasizzante, ma si accompagnerebbero alle br. ect. come fenomeni secondari anch'essi all'infezione primaria.

Dobbiamo fare alcuni rilievi sulla sintomatologia offerta dai casi di br. ect. da pregressa tbc.

In tutti mancavano i sintomi più comuni delle br. ect.: espettorato abbondante a vomica, dispnea, cianosi, dita a bacchetta di tamburo ecc., notandosi solo la esistenza di rantoli a piccole e medie bolle costanti, talora con carattere di consonanza in zone leggermente ipofonetiche. Nel caso n. 4 il reperto stetoacustico era più abbondante per la contemporanea esistenza di lesioni tubercolari attive.

Come abbiamo detto, le broncografie hanno dimostrato in tutti i casi la presenza di dilatazioni cilindriche, tipo che ricorre con particolare frequenza nelle br. ect. da tbc. e che testimonia di fattori nocivi esplicanti la loro azione in continuità su notevoli tratti del bronco.

In complesso, quindi, la sintomatologia è stata sempre scarsa e non tipica per le br. ect. classiche conclamate, ma invece molto vicina a quella descritta da Omodei Zorini come propria delle « bronchioliti bronchiettasiche ». Viene quindi fatto di domandarsi se anche i miei casi non rientrino tra le br. ect. larvate: in realtà, l'unico dato che le allontana da queste consiste nella loro chiara genesi tubercolare.

Lo stesso Omodei Zorini ritiene in un lavoro recente che nel determinismo delle br. ect. larvate, talora di origine congenita, l'infezione tbc. familiare possa agire come fattore di eredo-predisponente alterando la normale embriogenesi delle vie respiratorie.

Esaminando dal punto di vista etiopatogenetico i nostri casi, parrebbe invece evidente il rapporto di dipendenza fra la comparsa di affezioni polmonari tubercolari ed il manifestarsi della sintomatologia bronchiectasica. A parte i precedenti familiari tubercolari che s'incontrano spesso nella storia dei bronchiectasici anche conclamati, i primi segni di br. ect. compaiono: nel caso 1° dopo un episodio febbrile acuto con tosse ed emoftoe; nel caso 2° dopo un periodo di malessere generale caratterizzato da dolori toracici, sudori notturni, espettorazione abbondante, anoressia e notevole perdita di peso; nel caso 3°, dopo un periodo di astenia, dolori alle spalle e sputi ematici, cui fece seguito un breve episodio febbrile con tosse ed espettorato; nel caso 4°, dopo un forte malessere generale con febbre elevata, astenia, tosse e molto espettorato.

Tenuto conto anche dell'età adulta dei pazienti, si può affermare senza altro che le br. ect. presenti nei nostri casi erano acquisite, insorte consecutivamente a processi tubercolari non riconosciuti come tali.

Infezione tubercolare associata a bronchiectasie di origine non tubercolare.

Le nostre osservazioni riguardano pochi individui nei quali i primi fenomeni bronchiectasici risalgono a molti anni prima essendo comparsi subito dopo affezioni polmonari acute (broncopolmonite) della fanciullezza (6 anni: caso 5°; 9 anni: caso 6°) o dell'età adulta (37 anni: caso 7°), cui residuarono disturbi dell'apparato respiratorio rappresentati da uno stato bronchitico cronico. Ad un certo momento in questi individui la sintomatologia catarrale e bronchiale si è aggravata per l'intervento di emottisi ed alterazione dello stato generale, tanto che i pazienti fattisi visitare vennero riconosciuti affetti da tbc. Ricoverati nel nostro Istituto a differenza di quelli del gruppo precedente, si ebbe a riscontrare in essi una sintomatologia classica bronchiectasica: vomiche, cianosi, enfisema, dita a bacchetta di tamburo ecc. ed un imponente reperto acustico dato da rantoli bollari, piccoli,

medi e grandi, caratterizzati però da una costanza e fissità veramente notevole di sede e di intensità. L'immutabilità dell'imponente reperto nonostante le condizioni relativamente buone dei pazienti, la presenza dei segni generici di br. ect. anche nella particolare tendenza dell'espettorato a disporsi nei tre strati « schiumoso, sieroso e purulento », l'assenza radiologica di lesioni cavitarie fecero concludere che, nonostante la presenza del b. K. nell'espettorato, i fenomeni morbosi più clamorosi fossero dovuti non alla tbc. ma ad uno stato bronchiectasico. Le broncografie eseguite dimostrarono infatti la esistenza di br. ect. cilindriche, diffuse nell'un caso e localizzate alla base ed all'apice di sinistra nell'altro.

Il carattere che più nettamente distingue questi casi di br. ect. di origine non tubercolare associate ad infezioni tbc. attive (carattere comune al terzo gruppo nel quale mancano però le lesioni tubercolari produttive o in evoluzione) è dato dall'anamnesi e dalla presenza di una chiara sintomatologia bronchiectasica dominante: l'infezione tbc., in essi rappresenta un epifenomeno che, al momento della nostra osservazione, sta in seconda linea, documentato dal reperto radiologico di lesioni specifiche al di fuori delle zone bronchiectasiche e dallo stato di malattia più grave offerto da questi malati.

È opportuno porsi due questioni: possono le br. ect. avere avuta importanza sia nel favorire lo sviluppo dell'affezione tubercolare che nel determinarne un particolare andamento? viceversa, fino a qual punto lo stato bronchiectasico può venire modificato dall'infezione tubercolare?

Nei nostri due casi le lesioni tbc. erano di tipo ematogeno e quindi, a meno di non supporre un risveglio di focolai latenti per es. ghiandolari ad opera dello stato tossi-infettivo prodotto dall'abbondante flora bronchiectasica, dobbiamo pensare che le br. ect. possono al massimo aver portato uno stato di predisposizione generica, locale e generale. Tuttavia è da tenere presente che, anche in assenza di quelle forme di tbc. attribuite a reinfezione aerogena, questa può essere avvenuta egualmente, sia sotto forma di « infectio minime » ripetute, sia come aspirazione massiva di bacilli, ed aver fornito lo stimolo alle disseminazioni ematogene. (Teoria della reinfezione endogena per eccitazione esogena: Redecker).

È da ricordare a questo proposito che vari AA. hanno descritto casi di tbc. grave, evolutiva, sovrapposta a br. ect. (Kausch e Steinert, Graeff) e che altri come Brauer, Bruenecke asseriscono come nell'associazione br. ect. tubercolosi, quest'ultima debba ritenersi in generale come secondaria insorta sul terreno bronchiectasico.

Per quanto concerne l'eventuale influenza esercitata dalle lesioni tbc., sulle bronchiectasie, dobbiamo ammettere che nei nostri casi, molto probabilmente, dato il tipo fibroso sclerosante delle lesioni diffuse, il processo tbc. aggravi lo stato bronchiectasico.

Esiste pure un'altra forma di aggravamento delle br. ect. per opera di processi tbc.: quella che si verifica in seguito all'impianto dei processi specifici direttamente nelle dilatazioni bronchiali, secondo quanto sta a dimostrare anche una nostra interessante osservazione. Già Orth infatti ammetteva la trasformazione delle cavità bronchiectasiche in caverne tubercolari indicando per esse, come carattere differenziale dalle caverne da colliqua-

zione di focolai caseosi, la persistenza di tratti più o meno grandi di mucosa bronchiale.

Nel nostro caso si trattava di un individuo nel quale le br. ect. di origine non tubercolare erano rimaste inosservate e quasi mute fino all'insorgere di un processo tbc. polmonare, che ha agito anche su di esse, risvegliandone dapprima la fenomenologia loro propria, in modo forse aspecifico, e poi impiantandovisi direttamente.

Cart. Clin. n. 4335. — Magl. Umberto di Giacomo, di a. 21, muratore.
Diagnosi: Tubercolosi cavitaria del polmone S. in cura di pnt. terapeutico. Bronchiettasie cilindriche nel lobo inf. del polmone D. (fig. 1 e 2).

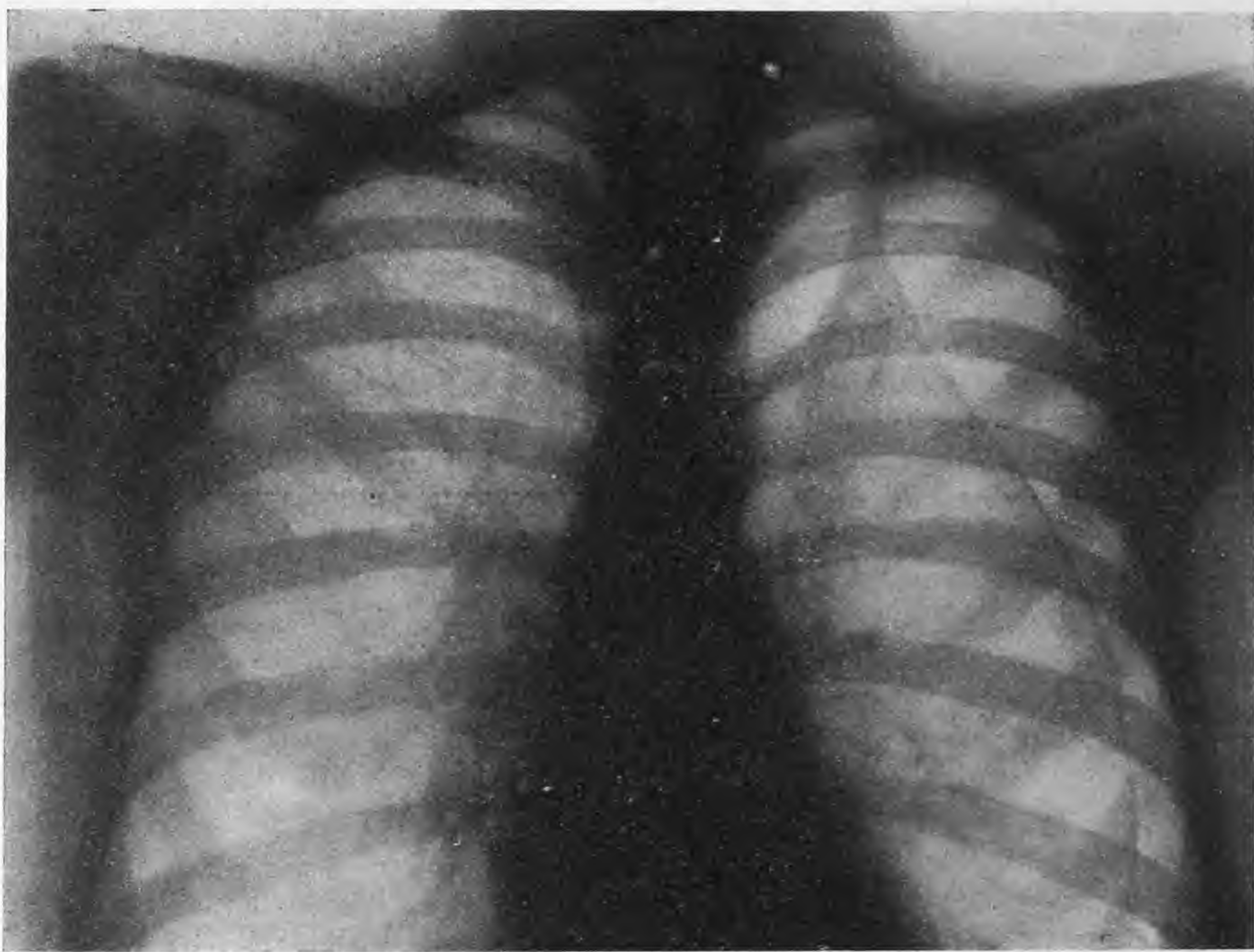



Fig. 1.

Precedenti familiari: N. d. n. se si eccettua un fratello affetto da tbc. polmonare
Anamnesi personale remota: Nascita, infanzia e adolescenza normali.
A nove anni ebbe bronco-polmonite di cui guarì in una diecina di giorni. Da allora è residuata modica tosse con espettorato muco-purulento.
Dai 14 anni fino ai 19, cioè fino a quando si ammalò per la presente malattia, ha esercitato regolarmente il mestiere di muratore.
Ha vissuto sempre in case non umide e si è sempre potuto nutrire sufficientemente.
Anamnesi personale recente: Nell'aprile 1933, in pieno benessere ebbe per una mezza giornata, tosse violenta con scarso espettorato. La mattina dopo emise dei sputi emoftoici. Rimase qualche mese a riposo, quantunque non avesse avuto febbre, nè deperimento notevole, nè astenia. Riconosciuto affetto da tbc polmonare S. fu ricoverato nel Sanatorio di Arezzo.
Subito dopo il ricovero, gli fu istituito un pnt. a S. che venne condotto regolarmente per sei mesi cioè fino ai primi del febbraio c. a., epoca in cui ebbe emottisi non

molto imponente ma seguita da sputi emoftoici resistenti a qualsiasi cura. Dopo circa un mese, essendo stato accertato che gli sputi emoftoici provenivano dal polmone D., fu sottoposto anche a pnt. D.

Da allora il pnt. continuò bilateralmente con rifornimenti alternati a intervalli settimanali.

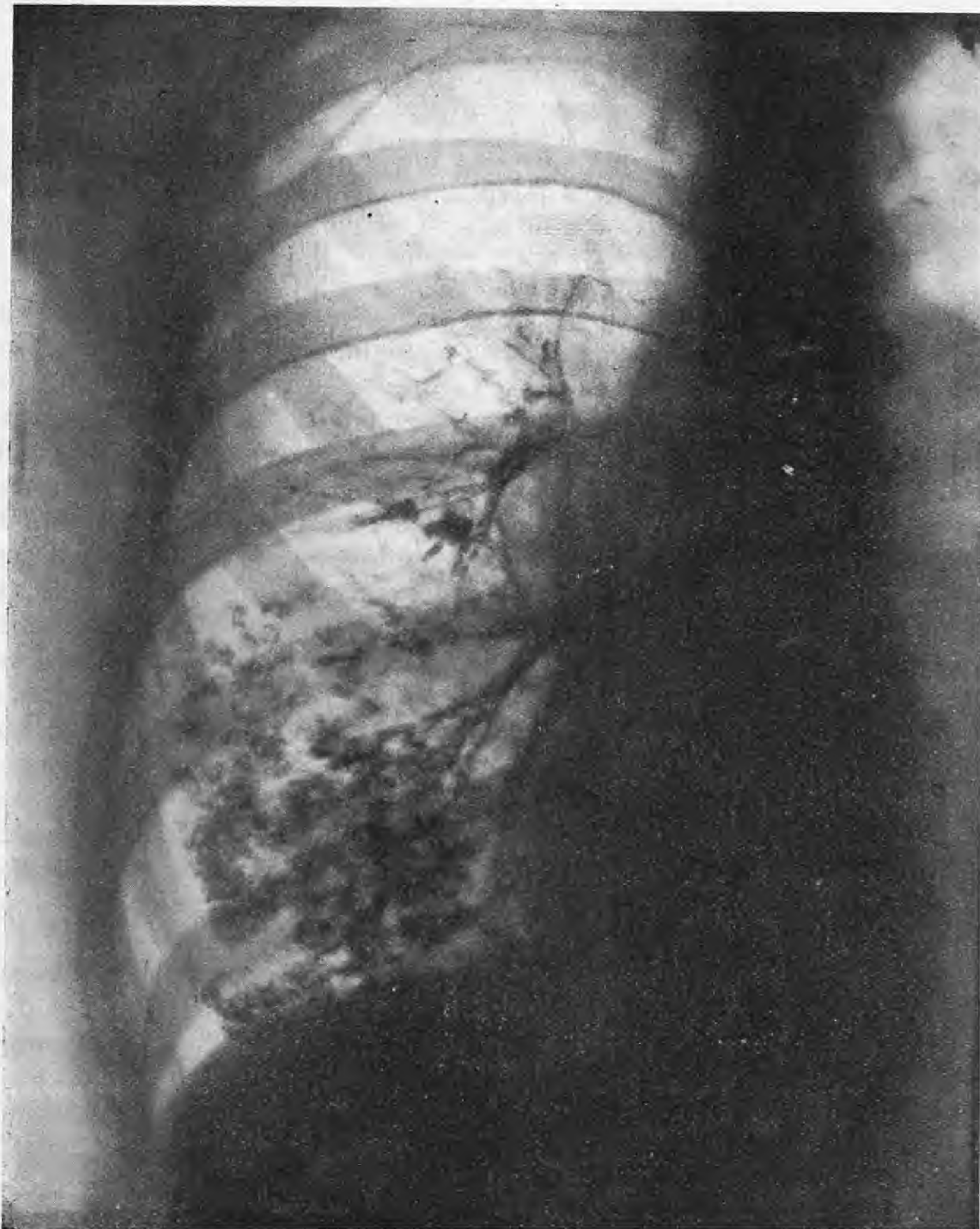



FIG. 2.

Il giorno 24-VIII-34 per motivi di famiglia venne trasferito a questo Istituto ove è degente un fratello pure affetto da tubercolosi polmonare.

Stato soggettivo attuale: Condizioni generali scadenti. Appetito scarso. Alvo regolare. Tosse ed espettorato non abbondanti.

Esame di laboratorio: Koch + Reaz. alla tubercolina umana e bovina: positiva. Reaz. Wassermann: negativa. Albumina e zucchero assenti.

All'esame clinico: a S. nonostante i segni di un ampio pnt. si ascoltano rantoli sottocrepitanti nella *Sc.*; a destra si ha respiro scarso su tutto l'ambito, con qualche sibilo e qualche rantolo sottocrepitante alla base.

Si continua il pnt. bilaterale a rifornimenti alterni. Il giorno 6-X-34 viene sottoposto a Jacobeaus onde resecare una grossa aderenza traente all'apice di S.: l'intervento riesce completamente, senza complicazioni successive.

Poichè il reperto alla base di D si è fatto sempre più abbondante con rantoli a piccole e medie bolle e nella radiografia non si nota niente oltre l'accentuazione della trama alla base D. già osservata all'inizio, si procede alla broncografia, che mette in evidenza br. ect. cilindriche e saccular nella parte dorsale del lobo inf. D. Si inizia una terapia anticatarrale a base di balsamici.

Sembrava che il paziente andasse lentamente rimettendosi, nonostante qualche lieve episodio emoftoico, quando nell'aprile del 1935 si nota radiologicamente la comparsa di un'immagine cavitaria nella regione parailare D. Contemporaneamente si rileva un progressivo peggioramento nelle condizioni generali ed un aumento notevole dell'espettorato e del reperto acustico alla regione basilare D.

Siamo di fronte ad un soggetto con stato bronchitico cronico, evidentemente riferibile alla presenza di ectasie bronchiali residuate ad una broncopolmonite sofferta nell'infanzia.

Questo individuo esposto ad un contagio famigliare si ammala repentinamente di una forma tubercolare, che dall'anamnesi e dal quadro radiologico (sede sottoclaveare, con una sola grossa aderenza parenchimatosa localizzata) possiamo ritenere insorta acutamente a tipo di infiltrato precoce dal lato opposto a quello ove esistevano le br. ect. Poichè lesioni siffatte insorgono nelle più svariate condizioni organiche e non sembrano impegnare necessariamente alcuna predisposizione locale, ci sentiamo, autorizzati ad affermare che nel caso in oggetto l'infezione tuberc. si è sviluppata indipendentemente dalla br. ect. Qualche tempo dopo le prime manifestazioni tubercolari, non ancora identificate come tali, si ebbe a notare, forse, una revivescenza delle br. ect., che dettero emottisi a ripetizioni e, al solito, svegliarono l'attenzione del paziente che si fece visitare. Avviene il ricovero, si svela l'associazione bronchiectasie-tubercolosi, si prendono i provvedimenti terapeutici opportuni per ambedue le forme morbose ed il paziente sembra rifiorire quando subdolamente, nella zona bronchiectasica si sviluppa un processo tubercolare ulcerativo. La rapida insorgenza dei fenomeni cavitari, non preceduta da alcun chiaro segno di attività tubercolare, e la sede della nuova lesione ci fanno pensare che sia avvenuta una vera tubercolizzazione delle ectasie bronchiali con esito in caverna, evenienza senza dubbio molto più grave che non il semplice peggioramento per retrazione cicatriziale di processi tubercolari extra- o parabronchiali.

Bronchiectasie infettate da b. K. non manifestamente attivi nell'organismo.

Anche in questo gruppo di pazienti la sintomatologia dominante è stata quella bronchiectasica. Si tratta di tre individui giovani nei quali i disturbi catarrali si sono manifestati come reliquato immediato di affezioni acute dell'apparato respiratorio (bronchiti e broncopolmoniti) sofferte nell'infanzia o nella fanciullezza (rispettivamente a 3, a 7 ed a 10 anni). Col passare degli anni, attraverso remissioni più o meno lunghe e complete, si è avuto un aumento di intensità dei fenomeni morbosi e specialmente della broncorrea, fino a che non sono intervenuti episodi emoftoici, isolati o ripetuti, più o meno gravi, che hanno allarmato i pazienti consigliandoli a sottoporsi ad

esami medici accurati dai quali, per l'accertata presenza di b. K., venne posta per ciascuno di essi la diagnosi di tbc. Fin dal loro ingresso nell'Istituto, per l'enorme sproporzione esistente fra la sintomatologia locale e le condizioni generali, sorse il dubbio che la tbc. non fosse la causa principale dello stato dei pazienti.

Se dai rilievi clinici e radiologici riuscì relativamente facile mettere in luce la prevalenza della sindrome bronchiectasica, fu assai difficile giungere alla convinzione che i b.K. presenti nell'espettorato non fossero espressione di lesioni tubercolari in atto. A questa convinzione si arrivò, infatti, solo attraverso l'osservazione prolungata dei pazienti e le rispettive ricerche culturali e biologiche per il b.K. compiute negli espettorati. Si potè constatare in tal modo l'assenza costante di lesioni tubercolari progredienti e d'altro lato che i b. K. presenti nell'espettorato, pure mantenendo piena virulenza negli animali di laboratorio, erano e rimanevano nei successivi esami sempre in numero scarsissimo (sviluppo di rare colonie).

Un problema che per virtù dei progressi della tecnica batteriologica si trova attualmente in pieno sviluppo (v. Cicconardi) è quello dei così detti « eliminatori sani o validi di bacilli » (gesunde Bazillenausscheidern, cracheurs sains de bacilles), cioè individui che espettorano quantità di b. K., talvolta anche molto forti, senza presentare lesioni polmonari che giustifichino tale reperto. Questi individui riescono particolarmente pericolosi per le comunità in cui vivono, assumendo la funzione di portatori di bacilli negli ambienti sani tra i quali sono accolti senza sospetto.

Secondo alcuni AA. (Meersseman) può darsi effettivamente che i b.K. provenienti da gittate bacillemiche, sia da lesioni mute che in rapporto a focolai extra-polmonari, vengano eliminati attraverso l'alveolo polmonare senza lasciarvi tracce. Per confermare questo modo di vedere, Meersseman si riporta alle ricerche di Loewenstein sulla frequente presenza di b.K. nel sangue di individui anche senza tbc. in atto ed alla possibilità ammessa da vari studiosi (De Sanctis Monaldi e Troisier, Sergent, Cordier ecc.) che in determinate condizioni (pneumopatie acute ecc.) i b. stessi vengano eliminati come germi di sortita. Per quanto l'ipotesi dei portatori di b.K. riesca suggestiva, non bisogna dimenticare che esistono vere malattie tubercolari del polmone, senza lesioni profonde e radiologicamente visibili. In particolare sappiano come l'infezione tbc. possa colpire solamente i bronchi e rimanere circoscritta ad essi, dando luogo alla « bronchite tubercolare superficiale » ben conosciuta dai tisiologi (Neumann) e che decorre con una sintomatologia bronchitica più o meno forte, associata talvolta ad attacchi asmatici ed enfisema, nella quale la nota specifica è data dalla presenza di b. K. nell'espettorato.

Conoscendo l'incertezza che regna sui dati di Loewenstein, non convalidati dalla maggioranza delle ricerche di controllo comprese le mie personali, ed inoltre non avendo potuto accertare nelle ricerche compiute assieme a Fabris la presenza di b.K. circolanti nel sangue di individui affetti da polmonite lobare o da malattie anergizzanti, mi sembra per ora assai più giustificato pensare che i b.K. presenti nell'espettorato di persone apparentemente sane, anzichè essere germi di sortita provengano da lesioni tubercolari circoscritte o larvate sotto altro aspetto.

Si deve quindi domandarci se in realtà nei nostri casi i b.K. presenti negli

espettorati non provenissero da lesioni tubercolari dei bronchi ad andamento torpido, tanto più che i segni clamorosi delle br. ect. potevano benissimo nascondere un'altra affezione bronchiale più silenziosa. Dare una risposta categoricamente affermativa o negativa a simile quesito rimane assai difficile: tuttavia, gli elementi ottenuti da ricerche collaterali ci hanno consolidato nella convinzione che nei nostri pazienti i b. tbc. presenti fossero completamente inattivi, almeno per il periodo durante il quale sono rimasti sotto la nostra osservazione. Infatti abbiamo visto che: la cutireazione alla tubercolina è stata negativa in un individuo e lievemente positiva negli altri due: la deviazione del complemento per la tbc. eseguita in due casi è stato appena positiva nell'uno e negativa nell'altro: in questi stessi casi, a lungo seguiti, l'espettorato già scarsamente bacillifero è divenuto alla fine completamente negativo, senza che si avesse una qualsiasi modificazione nello stato locale o generale dei pazienti e pur mantenendosi la broncoblenorrea.

Tutti questi dati depongono contro la esistenza di una vera malattia tubercolare, anche di scarsa entità. Particolarmente significativo ci appare il fatto che l'espettorato si mostrasse sempre scarsamente bacillifero e poi in due casi completamente negativo anche alle ricerche più sensibili, ben sapendo come invece il reperto bacillare sia spesso notevole nei casi di bronchite superficiale tubercolare ed anche in alcuni di quegli individui sospettati di essere semplici portatori di bacilli.

Possiamo quindi supporre che negli individui riuniti in questo gruppo di b.K. espettorati erano realmente inattivi: rimane impossibile giudicare se essi fossero la testimonianza superstite di processi tubercolari spenti, magari raggiunti — messi a nudo — e progressivamente distrutti da erosioni bronchiectasiche tanto da porre in libertà i germi in essi racchiusi, oppure avessero trovato condizioni anatomiche o di concorrenza vitale tali da impedire il loro attecchimento nell'organismo ospite. Qualora si fosse trattato di germi atipici per virulenza o caratteri colturali, avremmo potuto pensare a variazioni indotte dalla presenza contemporanea di una quantità di altri microorganismi; ma siccome i b.K. isolati avevano complete le loro proprietà colturali e piena virulenza, bisogna orientarci o verso una refrattarietà congenita o acquisita del terreno o verso la evenienza che i germi provenissero da focolai tubercolari non attivi, ma contenenti ancora bacilli ed in via di disgregazione per alterazioni bronchiectasiche.

D'altro lato, occorre tener presente che un'espettorazione sia pur scarsamente positiva che duri mesi ed anni richiede quantità tali di bacilli da far pensare seriamente ad una loro moltiplicazione.

Quindi, nonostante che alcuni AA. (v. Richet, Dublineau e Couder) ammettano nello sputo l'esistenza di un agente battericida per il b.K., non si può neppure scartare del tutto la ipotesi che i b.K. abbiano potuto rimanere nell'albero respiratorio di questi individui senza impiantarsi nei tessuti, vivendo a spese dell'abbondante materiale organico stagnante nelle br. ect., forse particolarmente costituito.

In definitiva, alla stregua dei fatti nessuna di queste varie ipotesi trova motivo di prevalere sulle altre. Rimane perciò un campo interessante aperto all'osservazione clinica ed anatomopatologica ed alle indagini sperimentali specialmente batteriologiche sulle possibilità di vita e di sviluppo del b.K. nell'espettorato dei bronchiectasici. Ricordiamo in proposito come sia molto

discussa la possibilità che i b.K. possano moltiplicarsi nello sputo, pur con l'aggiunta di sostanze che ne favoriscono lo sviluppo, come la glicerina ed il glucosio proposti da Schiller. Fra le altre, anche ricerche mie personali dimostrano che lo sputo preparato secondo Schiller non rappresenta un mezzo adatto alla crescita dei b. tubercolari. Viceversa, per altri AA. (vedi Graziosi) lo sputo può costituire un buon elemento per lo sviluppo del b.K.

Conclusioni.

Riassumendo, le osservazioni riferite confermano anzitutto che le bronchiectasie e l'infezione tubercolare possono andare unite in vario modo, avendo potuto riscontrare:

1) Bronchiectasie secondarie a infezioni tubercolari.
2) Infezioni tubercolari sovrapposte a bronchiectasie non tubercolari.
3) Bronchiectasie infettate da b.K.

Le bronchiectasie secondarie a tubercolosi erano caratterizzate da una sintomatologia frustra tanto dal punto di vista di una tubercolosi polmonare che da quello bronchiectasico. La diagnosi clinica è stata possibile in base sia all'immutabilità dei reperti ascoltatori che alla discordanza tra l'imponenza dei reperti stessi e le lesioni controllabili radiologicamente. Essa venne confermata dalla broncografia. In tutti i casi la tubercolosi era di forma produttiva ematogena.

I casi di infezione tubercolare associata a bronchiectasie di origine non tbc. si distinguono dai precedenti sopratutto per la manifesta sintomatologia bronchiectasica. Anche in due di questi individui si trattava di tubercolosi produttiva ematogena.

I casi di bronchiectasie con b. tbc. non attivi nell'organismo non si differenziavano da quelli con comuni bronchiectasie altro che per la presenza di b.K. nell'espettorato; viceversa, si distinguevano dai casi di bronchiectasie secondarie o associate a processi tubercolari per la mancanza di lesioni nodulari produttive specifiche rilevabili.

RIASSUNTO.

L'A. riporta dieci casi osservati personalmente che illustrano i vari rapporti tra tubercolosi e bronchiectasie.

BIBLIOGRAFIA.

Ameuille, Lemoine. Presse méd., I, 873, 1935.
Bernard. Paris Méd., 1929, vol. II, 257.
Bruenecke. Beitr. Klin. Tbk., B. 62, 621, 1926.
Daddi. Bollett. Ist. Sieroter. Milanese, 1930, fasc. IX.
Daddi e Fabris. Policlinico, 1935.
Graziosi. Riv. Patol. e Clin. tbc., 1934, 886.
Graeff. Ergeb. d. ges. Tbkforschung, B. VII, 257, 1935.
Iacchia. *Bronchiettasie.* Cappelli edit., Bologna, 1931.
Kausch, Steinert. Beitr. Klin. Tbk., B. 67, 468, 1927.
Koettgen. Beitr. Klin. Tbk., B. 80, 1, 1932.
Omodei Zorini. *Le Bronchiettasie.* Relaz. al XL Congr. Soc. Ital. Med. Int. Pozzi edit., Roma, 1934
Id. Forze Sanitarie, 1126, 1935.
Richet, Dublineau, Couder. Journ. physiol. path. gén., 1931, 277.
Simon. Blumenberg. Beitr. Klin. Tbk., B. 80, 234, 1932.
Wiese. *Die Bronchiektasien im Kindesalter* Springer edit., Berlino, 1927.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI FIRENZE
diretto dal prof. BINDO de VECCHI.

Melanoma primitivo del fegato di probabile origine simpatica.

Dott. DINO MARIOTTI, assistente

I tumori melanotici primitivi del fegato vengono osservati con grande rarità e da molti Autori sono considerati con estremo scetticismo od anche assolutamente negati. Che si debba essere molto prudenti nel definire come sede d'origine di un tumore melanotico un organo privo normalmente di cellule pigmentate, è un giusto concetto, ma la negazione assoluta, a priori della possibilità di insorgenza dal fegato di tali tumori, mi sembra, per varie ragioni che verrò esponendo, eccessiva. Difatti la maggioranza dei patologi non esclude questa evenienza, e l'Herxheimer, pur facendo ampie riserve e rammentando come un eventuale tumore primitivo in altra sde possa essere piccolissimo e sfuggire all'autopsia, od anche possa esser stato tolto chirurgicamente, scartando così tutti i casi fino ad allora (1929) descritti nei quali non era stato fatto un esame accurato, specialmente dell'occhio, ammette però che il fatto in sè « non presenta alcuna impossibilità ».

I punti dove normalmente si compie il processo della melanogenesi sono: la pelle coi suoi annessi, l'occhio, il sistema nervoso centrale coi suoi involucri. Ad eccezione della sostanza midollare surrenale, che può produrre melanina, il reperto di questo pigmento in altre parti dell'organismo normale è negato (Hueck).

Secondo Bloch la formazione della melanina avviene con un processo ossidativo e fermentativo specifico, che consiste nell'apporto alla cellula epiteliale o « melanoblasto », della sostanza madre del pigmento: la diossifenilanina (dopa) per mezzo dei succhi intercellulari. La cellula melanoblastica, grazie alla sua ossidasi specifica (dopa-ossidasi) trasforma il propigmento in pigmento. Hanno soltanto funzione di vettori i « melanofori », quegli elementi cioè che si dimostrano carichi di pigmento, ma dopa-negativi.

Melanoblasti nel vero senso (dopa-positivi) nella pelle sarebbero le cellule di Langerhans, le quali, mediante ramificazioni protoplasmatiche che le uniscono da un lato alle cellule epidermiche e dall'altro alle dermiche, vengono a formare una « rete trofomelanotica », che assicurerebbe gli scambi tra gli epiteli e l'endotelio vasale, cioè col sangue circolante. Gli elementi mesenchimali carichi di pigmento che si trovano nel corion sarebbero invece soltanto melanofori, perchè dopa-negativi.

Dai melanoblasti dell'epidermide deriverebbero, secondo la vecchia teoria di Unna approvata da molti Autori (Krompecher, Kromayer, Wieting e Hamdi, Della Favera, Darier, Lubarsch ed altri), i nevi ed i tumori melano-

tici maligni della pelle. Le cellule melanoblastiche neviche poste nel derma si dovrebbero interpretare come cellule epidermiche modificate da un processo di « desmoplasia » (Kromayer) ed emigrate nel derma. A questa teoria hanno aderito anche Bloch e la sua Scuola, portando il contributo delle osservazioni ottenute mediante la dopa-reazione.

Dalla teoria di Unna, in un primo tempo accettata, si è distaccato più di recente Masson. Unna considerò la cellula melanoblastica di origine epiteliale; Masson invece, riallacciandosi alle idee espresse nel 1899 da Soldan, conclude il suo ampio studio sui nevi, affermando, con convincenti dimostrazioni morfologiche, che « le cellule tattili di Merkel-Ranvier e le cellule epitelioidi neviche (melanoblastiche) e quelle di Langerhans hanno una comune origine nervosa, in stati funzionali diversi. Così che l'attività pigmentaria nell'epidermide come nei neuro-nevi, « sembra essere l'appannaggio — non oso dire l'appannaggio esclusivo — di cellule facenti parte o derivanti dal sistema nervoso ». Questo Autore definisce il nevo come « nevroma dei nervi tattili ».

Audry, studiando un caso di acromia zosteriforme, aderisce alla ipotesi di Masson e considera le cellule di Langerhans delle vere terminazioni nervose differenziate, la distruzione o l'assenza delle quali avrebbe per risultato una acromia sistematizzata.

Numerose sono state in questi ultimi anni, specialmente da parte delle Scuole francese e americana, le adesioni alle vedute di Masson. Foot, mediante impregnazioni argentiche secondo varie tecniche (Ramson, Cajal, Bielschowsky, Rogers) le ha confermate incondizionatamente. Egli è riuscito, specialmente col metodo di Rogers, a impregnare fini fibrille nervose e fibrille collagene, non di tipo reticolare, ma piuttosto endoneurale nella compagine del nevo. Egli distingue, in base alle sue ricerche, i nevi in due tipi: quelli poveri di elementi nervosi e quelli dove tali elementi sono abbondanti e che presentano bene evidenti quelle particolari formazioni simili a corpuscoli di Meissner, già descritte da Masson (« lamine foliacee »). Esistono naturalmente numerose forme di passaggio. Nei melanomi maligni questo Autore non è riuscito a dimostrare elementi fibrillari in modo netto; ma, ovviamente, data la loro sicura derivazione dai nevi, egli pensa che non si possa infirmare la loro natura nervosa. Ultmamente Ewing ha esteso la ipotesi di Masson a tutti i tumori melanotici.

Ma nella pelle esiste anche un altro elemento dopa-positivo e perciò melanogeno, posto nel corion e che parrebbe doversi considerare di genesi mesenchimale; da questo elemento melanoblastico dermico, che non ha nessuna reazione coi cromatofori (Miescher), prenderebbero origine i nevi bleu e le macchie mongoliche e potrebbero svilupparsi neoplasie melanotiche connettivali (Melanoma maligno mesenchimatoso di Darier).

Riguardo all'occhio, Dawson considerò i tumori melanotici di quest'organo come derivanti da un'unica sorgente neuro-epiteliale: dai melanoblasti ectodermici della retina, dai quali secondo questo Autore deriverebbero anche gli elementi pigmentati della *corioidea*. Anche Berger e Vaillancourt, descrivendo un tumore melanotico benigno della *corioidea*, invocarono una genesi nervosa in base a sicuri reperti istologici: elementi neuroblastici ganglionari, neurofibrillari e schwanniani. Essi ricorsero alla ipotesi di uno sviluppo da elementi simpatici della *corioidea*, affermando che le cellule pigmentate rappresentano una differenziazione particolare di elementi nervosi

e ammettendo un blastoma comune per le cellule di Schwann e le cellule melaniche. A questa teoria unicista si opposero alcuni Autori; secondo la Scuola di Bloch, esisterebbero in vece nella *corioidea* elementi mesenchimali in funzione melanoblastica (dopa-reazione positiva) avendosi così anche per i tumori melanotici di quest'organo una duplice genesi.

Ed infine anche per il sistema nervoso centrale si avrebbe la possibilità di un'origine ectodermica (cellule gangliari) e mesenchimali (elementi piali). Al primo gruppo apparterrebbe un tumore melanotico del cervello descritto da Berblinger, al secondo i casi di Virchow, Sternberg, Stoerck, Bock, Hirschberg e Pick, Minelli, Thorel, Boesch, Lindborn, Hesse, Kiel e Matzdorff, Omodei-Zorini, Garcin, Farnell e Globus.

Riassumendo queste concezioni in uno schema, si potrebbe classificare i tumori melanotici con un criterio istogenetico:

TUMORI MELANOTICI.

Pelle	Occhio	Sistema nervoso centrale
DI ORIGINE ECTODERMICA: EPITELIALE (UNNA) O NERVOSA (MASSON).		
Dai melanoblasti dell'epidermide (cellule di Langerhans). Dai nevi (cellule epitelioidi pigmentate, cellule di Langerhans desmoplasizzate).	Dai melanoblasti ectodermici della retina o da elementi simpatici corioidei.	Dalle cellule gangliari.
DI PROBABILE ORIGINE MESENCHIMALE (DARIER).		
Dai melanoblasti dermici (nevo bleu, macchie mongoliche).	Dai melanoblasti mesenchimali della corioidea.	Dai melanoblasti meningei.

Il primo gruppo corrisponde ai melanocarcinomi ed il secondo ai melanosarcomi dello schema di classificazione proposto da Miescher prima che fossero formulate le ipotesi di Masson e di Dawson.

Dallo schema da me formulato appare che la capacità malformativa e la possibilità d'insorgenza di tumori melanotici, è circoscritta a soli tre distretti: pelle, occhio e sistema nervoso centrale. Ma vien fatto di domandarsi se ciò non sia arbitrario quando in senso contrario parlano numerose osservazioni della patologia umana ed animale.

È assai frequente, nella casistica veterinaria, il trovare un'abnorme pigmentazione melanotica nel rivestimento dei vari organi; fatto constatabile anche nell'embrione. Un esempio ci viene offerto dalla « Melanosis maculosa hepatis » del vitello descritta da Kitt. In questa anomalia congenita, il fegato presenta la superficie a macchie come se fosse stata spruzzata con una vernice nera, ed anche nel parenchima si riscontrano zone di colorito chiaro normale, così che l'organo acquista un particolare aspetto che lo fa assomigliare ad un marmo screziato. Quasi sempre coesiste melanosi a macchie dei polmoni, del cuore e di altri organi. Istologicamente si riscontrano nel tes-

suto sottosieroso della capsula epatica e nel connettivo interstiziale, cellule fusate o ramificate, spesso anastomizzate, sparse o riunite in gruppi, con granuli di pigmento nero così fitti da ricoprire, spesso, il nucleo. Questa alterazione deve considerarsi su base malformativa congenita, e cioè, secondo Kitt, come « una iperproduzione del tessuto pigmentario mesodermico, le cui cellule producono corpi melanici solforati privi di ferro » .

Anormali pigmentazioni del cuore, aorta e leptomeningi si notano anche con grandissima frequenza, nella pecora (Melanosis maculosa meningealis et diffusa), e le surrenali del cervello e del bue presentano molto spesso la capsula melanotica, nella quale è stata messa in evidenza la presenza di tipici melanoblasti.

L'osservazione di tumori melanotici primitivi di organi interni, del resto, non è un'evenienza rara nella patologia veterinaria. Specialmente degne di nota sono le osservazioni con sede di origine nella pleura, nelle linfoghiandole toraciche (Ravier, Prard, Aubry, tutti citati da Kitt) ed anche della milza (Kitt). Peyronny inoltre, in una serie di ricerche molto rigorose, sulla « Melanosarcomatosi dei cavalli bianchi » pose come sede primitiva anche le fascie del Romboideo e dello Psoas.

Nell'uomo, reperti di pigmentazione anormale di organi interni simili a quelli della patologia veterinaria, non sono stati descritti. Però occorre ricordare a questo proposito una alterazione che si riscontra assai frequentemente — sarebbe frequentissima secondo alcuni Autori americani — nel crasso dell'uomo: la « melanosis coli ». Come è noto essa è caratterizzata dalla colorazione bruno-nera della mucosa del colon, spesso uniformemente diffusa, talvolta a chiazze. Questa colorazione si arresta con limite netto alla valvola ileo-cecale. L'appendice talvolta è colpita, tall'altra resta indenne. Istologicamente si dimostra che il pigmento, in granuli amorfi di varia grandezza, si trova soltanto nella tunica propria della mucosa e soltanto raramente sorpassa la muscolaris mucosae. Esso è quasi sempre intracellulare, lascia libere le cellule del rivestimento epiteliale ed è accumulato in cellule di varia forma (rotonde, fusate, stellate) sulla natura delle quali le opinioni sono discordi. Pick pensa che siano elementi connettivali; ma, mentre secondo Henschen e Bergstrand si tratterebbe soltanto di cellule mobili del connettivo, secondo Hueck invece anche gli elementi fissi conterrebbero il pigmento. Circa la natura di questo, è stato ormai dimostrato che appartiene al gruppo delle melanine e non è chimicamente differenziabile dal pigmento cutaneo. Sulla sua genesi sono state formulate varie ipotesi. Laidlaw ha ultimamente dimostrato con la tecnica delle impregnazioni argentiche e mediante la dopa-reazione, che al disopra della zona di congiunzione muco-cutanea del retto non esistono, nell'individuo normale, nè melanina, nè melanoblasti; così che la « melanosis coli » non può essere interpretata come una iperproduzione di pigmento normalmente esistente, ma bensì deve essere considerata come un processo di genesi assolutamente abnorme. Questo Autore aderisce alla ipotesi, seguita dalla maggioranza dei patologi, secondo la quale il pigmento verrebbe assorbito dal contenuto intestinale; a dimostrazione di ciò egli porta come argomento la negatività della dopa-reazione già dimostrata da Walthard su mucose melanotiche di provenienza necroscopica, e confermata dal Laidlaw stesso operando su materiale chirurgico freschissimo. Ad onta di ciò la questione non mi sembra ancora conclusa e in ogni modo, a qualsiasi ipo-

tesi si aderisca, è certamente giuocoforza riconoscere che la « melanosis coli » rappresenta una eccezione alla legge che limita la formazione di melanina soltanto ai tre distretti sede dell'apparato pigmentario normale dell'uomo.

Ed eccezioni alla legge, da quella conseguente, che i tumori melanotici si originino soltanto dove esistono normalmente cellule pigmentate, le troviamo del resto, numerose nella oncologia umana, rappresentate da quelle osservazioni dove per spiegare l'insolita sede si ricorse alla probabile preesistenza di germi aberranti epidermici. Appartengono a questo gruppo i tumori melanotici dell'esofago (Baur, Joliat), del duodeno (Duval, dell'intestino tenue (Kaufmann), del colon e dell'ano (Charlier e Bonnet, Martini, Muscatello), della parotide (Delaini, Rodriguet, Remy, Schiller, Roulet), della tiroide (Frankel, Kreglinger), dell'uretra (Albrecht). Casistica che sembra libera da dubbi riguardo la sede di sviluppo. E ancora occorre ricordare i tumori melanotici della midollare surrenale ormai sicuramente dimostrati (Schum, Schmidt, Molnar, Lucksch, Davidsohn, Lubarsch) e quelli dell'ovaio, per i quali si ricorse ad una genesi teratologica.

Non scarse osservazioni esistono anche di tumori melanotici presunti primitivi del fegato e come tali descritti; ma quasi tutti questi casi non reggono ad una critica rigorosa a causa della ricerca non abbastanza accurata di eventuali piccoli focolai primitivi dell'occhio, della pelle o del sistema nervoso centrale. Appartengono a questo gruppo il caso di Frerich, quello di Burnet, quello di Nazari e quello di Knoch, nei quali manca ogni descrizione della pelle e dell'occhio. Penrose anche non esaminò l'occhio e forse nello stesso errore incorse Smith, poichè dopo aver concluso che non avendo trovato nessun tumore extraepatico nè metastasi, era portato alla diagnosi di tumore melanotico primitivo del fegato, aggiungeva infine l'interrogativo che non potesse trattarsi di un piccolo tumore pigmentato dell'occhio o del cervello; difatti nella descrizione manca qualsiasi accenno ai globi oculari. Nel caso recentissimo (1933) di Alberti, dall'Autore stesso furono poste riserve sulla primitività della sede epatica a causa della enucleazione di un occhio, avvenuta un anno prima della morte, per cause che non furono potute accertare con sicurezza.

Un notevole apporto alla casistica di questi tumori, è rappresentato da due casi recenti (1930).

Nel primo, descritto da Koch, si trattava di una donna di 35 anni, alla sezione della quale fu trovato un fegato enormemente aumentato (gr. 7900 e che ai tagli mostrava una superficie marmorizzata con numerosi nodi della grossezza di un pisello, di colorito nero. Istologicamente si ebbe un quadro misto di sarcoma e carcinoma, con cellule fusate cariche di un pigmento, che agli esami istochimici risultò essere melanina. Non esisteva negli altri organi diligentemente osservati, nessun tumore nè metastasi. Nella pelle non si notarono nevi nè note di pigmentazione anormale; nel cervello e nell'occhio, esplorati con particolare cura, non furono messi in evidenza focolai neoplastici. L'Autore concluse con la diagnosi di melanoma primitivo del fegato.

L'osservazione di due altri casi riporta il Brandt; ma mentre il primo, che sembra offrire sufficienti garanzie circa la sede d'origine, ha anche un grande interesse per certe particolarità istologiche e per le conclusioni istogenetiche che ne trae l'Autore, il secondo non può essere accettato a causa

della mancata apertura del cranio. Nel primo caso di questo Autore si trattava di un uomo di 58 anni, che alla necroscopia presentò tubercolosi polmonare e un particolare quadro che credo utile di descrivere minutamente.

Il fegato, del peso di 5400 gr., presentava superficie liscia di aspetto variegato; tutto il lobo sinistro e metà del destro erano di una colorazione nera diffusa; in nessun punto si sollevavano sulla superficie nodi distinti. Istologicamente nella metà nera il tessuto epatico era quasi completamente distrutto dall'invasione di cellule neoplastiche di forma fusata cariche di melanina (istochimicamente dimostrata). Ma i reperti più importanti furono dati dallo studio istologico della metà chiara del fegato. In questa zona il tessuto epatico era abbastanza ben conservato e l'architettura dell'organo si presentava normale; soltanto si osservò che il posto ove normalmente si trovano le cellule stellate di Kupffer, era occupato da cellule melanotiche munite di dentriti. La regolare distribuzione di queste cellule a uguali intervalli nei distretti intralobulari, la mancanza di grossi nidi cellulari, la loro forma caratterizzata dalla ricchezza di pseudopodi, il non mostrare nessun segno di compressione come spesso avviene nelle metastasi, e infine le cellule epatiche intatte e non compresse, intatte anche le fibre a graticciata, tutto ciò lasciava supporre, secondo Brandt, che questa parte del fegato fosse colpita da una anomalia delle cellule del Kupffer, che avessero acquistato la capacità della sintesi della melanina e che si comportassero benignamente. L'Autore in base a questi reperti istologici, all'aspetto macroscopico del fegato e alla mancanza di lesioni neoplastiche negli altri organi interpretò questo tumore come Melanocytoblastoma derivante dalle cellule del Kupffer.

Considerando che anche in condizioni normali la cellula del Kupffer prende largamente parte alla genesi di pigmenti quali la biliverdina, non parrà a prima vista impossibile l'ipotesi di Brandt che in particolari condizioni questa cellula possa anche avere speciale importanza nella formazione di altri pigmenti. Una completa rassegna degli studi fatti nel campo della pimgentogenesi epatica, infatti, permettevano al Blondel di concludere che « le cellule di Kupffer hanno una doppia funzione: da una parte esse elaborano un pigmento biliare più o meno tipico a spese dell'emoglobina; dall'altra esse arrestano o modificano le diverse varietà di pigmenti elaborati dagli altri organi, attingendoli dal sangue ». E a proposito dei tumori melanotici del fegato, questo Autore non muove alcuna critica all'ipotesi di Brandt circa l'origine dalla cellula di Kupffer.

Ma questa ipotesi se può essere forse accettata in via teorica, è ben lungi dall'essere dimostrata dai reperti istologici descritti da Brandt. Essi prestano il fianco ad una facile critica quando si pensi alla spiccata attività granulopessica delle cellule di Kupffer. Ricordo a questo proposito le esperienze iniziate da Kupffer stesso in unione a Frank. Questi Autori iniettando 5 centigrammi di inchiostro di China nella giugulare del coniglio, osservarono dopo 24 ore che, ad eccezione di qualche granulazione nei polmoni, tutta la sostanza colorante si trovava localizzata negli elementi endoteliali del fegato. Identici risultati sono stati poi ottenuti da moltissimi Autori con altre sostanze ed anche con pigmenti melanici, e mi sembra inutile di passare in rassegna la numerosissima serie di studi e di esperienze sulla funzione del

sistema reticolo-istiocitario del fegato, tanto mi sembra ovvio che nel caso di Brandt, i reperti descritti possano essere interpretati come una specie di blocco del sistema reticolo-endoteliale del fegato da parte di melanina circolante. Ipotesi avvalorata dal fatto che anche gli endoteli dei seni splenici presentavano granulazioni di pigmento.

Riguardo alla comparsa di monociti melaniferi nella melanomatosi generalizzata dell'uomo da nevo pigmentario maligno, posta in evidenza da Liebmann e portata dal Brandt come una prova della partecipazione del sistema reticolo-istiocitario alla pigmentogenesi, valgono le stesse considerazioni fatte a proposito della pigmentazione melanotica delle cellule del Kupffer. Uguale critica — non trattarsi cioè di cellule melanoblastiche, ma bensì melanofore — si può fare al reperto, sempre citato dal Brandt, di elementi avventiziali melanotici osservati dal Baumecker nelle pareti vasali del cervello, nei tumori melanotici di quest'organo.

Che il mesenchima di alcuni distretti prenda parte alla melanogenesi è assai probabile, ma che la cellula del Kupffer possa partecipare anch'essa attivamente a questo processo, sia pure in condizioni anormali, non mi sembra che si possa considerare dimostrato, come vorrebbe il Brandt.

A spiegare, invece, il fatto di evidenza inoppugnabile, delle osservazioni nella patologia umana e veterinaria, di insorgenza di tumori melanotici da organi interni, mi sembra che si possa invocare un'altra ipotesi genetica assai più probativa.

L'Aschoff rammenta che tutti gli organi possedendo nervi simpatici contengono elementi di origine ectodermica, capaci quindi di produzione di melanina. Se già si ammette che i nevi rappresentino formazioni di origine nervosa (Soldan, Masson, Foot, Ewing) e che per i tumori oculari (Dawson, Berger e Vaillancourt) e cerebrali (Berblinger) si possa ammettere un'identica genesi, e pensando ai tumori melanotici della midollare-surrenale, di derivazione neuro-simpatica, non sembrerà azzardato il porre anche per le neoplasie melanotiche degli altri organi, e quindi anche del fegato, una uguale origine. Ipotesi già prospettata da Dawson anche per i melanomi extraoculari. Questo Autore scriveva, difatti, che per i melanomi riscontrati negli altri organi — egli studiava quelli oculari — occorre pensare ad un punto di partenza ectodermico rappresentato da « cellule ectodermiche emigrate lungo i nervi periferici, e specialmente lungo i nervi simpatici ».

Nella casistica dei tumori melanotici primitivi del fegato ad una severa critica restano superstiti soltanto due casi: quello descritto da Koch e il primo di Brandt. Credo utile perciò di portare un contributo a questo così esiguo numero di osservazioni, descrivendo un caso osservato all'Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Firenze.

F. P., di 46 anni. Bracciante.

Anamnesi. (Raccolta dai familiari, dopo la morte del paziente). Coniugato, con prole; non presenta nei precedenti morbosi propri nè in quelli familiari alcun fatto degno di nota. Non ha mai osservato sulla pelle nevi, macchie o pigmentazioni anormali e non ha mai sofferto disturbi visivi. Non ha subìto mai operazioni chirurgiche.

L'ultima malattia viene fatta risalire a circa un anno fa. Iniziò con sensazione molesta di peso e di ripienezza dopo i pasti, con digestioni difficili e laboriose, con nausee; quindi evolse, con un ritmo sempre più accelerato, fino a un grado elevato di deperimento, e culminò infine con uno stato allarmante di cachessia e di astenia. L'addome

frattanto si era tumefatto notevolmente. Il paziente fu ricoverato, allora, all'Ospedale di S. Maria Nuova (turno prof. Siciliano) (1).

Esame obbiettivo. Individuo di costituzione scheletrica regolare, in stato di nutrizione e sanguificazione scadentissimi. Nulla si nota alle stazioni linfoghiandolari accessibili con la palpazione. Edemi agli arti inferiori. Addome di forma globosa. Non esistono reticoli venosi appariscenti; non emorragie cutanee, nè mucose; non macchie nè pigmentazioni cutanee.

All'apparato respiratorio: soltanto un modico grado di tachipnea.

All'apparato circolatorio: lieve aumento dell'area cardiaca; toni un po' cupi, impuri. Nella cavità peritoneale si pone in evidenza una discreta quantità di liquido.

All'apparato digerente: nulla alla bocca, gengive, faringe; lingua arida, patinosa, alito fetido. Il fegato arriva in alto alla quarta costa, in basso sporge arrivando fino all'ombelicale trasversa. La palpazione, resa difficile dal liquido endoaddominale, non risveglia dolore; non si apprezza la presenza di masse sporgenti dalla superficie epatica. Milza in alto all'ottava costa, sporge di poco in basso.

Nulla agli apparati urogenitale e nervoso.

Dopo pochi giorni dall'ingresso in Ospedale, e prima che si potessero effettuare gli esami di laboratorio, il paziente decedeva con segni di adinamia cardiaca.

Autopsia N. S. 3344: 9 ottobre 1934-XII. Settore: Dott. C. Panà.

Cadavere di costituzione scheletrica regolare. Stato di nutrizione scadentissimo. Forma globosa dell'addome. Edemi agli arti inferiori. Non si notano a carico della cute, assai pallida, pigmentazioni anormali, nè la presenza di nevi; negativa la ricerca di cicatrici. Nessuna alterazione si rileva all'esame del cervello e delle meningi. L'esame dei due globi oculari non dà alcun reperto patologico. Nella cavità addominale si ha raccolta di abbondante liquido citrino limpido (circa 5 litri). Nella cavità toracica nulla di abnorme a carico del cuore, grossi vasi, polmoni. Una linfoghiandola mediastinica anteriore diaframmatica è aumentata di volume fino a raggiungere quello di una noce; è di consistenza piuttosto dura; al taglio si presenta di tessuto compatto, duro, biancastro. Eguali lesioni si riscontrano in alcune linfoghiandole preaortiche superiori. Nulla agli organi del collo. All'esame degli organi addominali si nota che il fegato presenta un enorme volume, rialzando la cupola diaframmatica e discendendo assai in basso. Peso del viscere 4200 gr. Ad onta del notevole aumento di volume, la forma del fegato non presenta modificazioni sostanziali; soltanto si nota uno sviluppo in altezza — specialmente a carico del lobo destro — che conferisce all'organo una forma a cupola. La superficie esterna, in complesso abbastanza regolare, mostra nella faccia superiore qualche scabrosità, e la capsula lascia trasparire in questo punto un colorito scuro, nerastro. Al taglio si apprezza una consistenza maggiore che di norma, e si scopre che nel lobo destro esiste una zona della grossezza di una testa di feto, assai dura, di colorito nero ardesiaco, che non presenta un limite netto di demarcazione col tessuto epatico adiacente, ma si addentra in questo con confini frastagliati e non sempre bene individuabili; difatti in alcuni punti il colore nero eterotipo si sfuma nel rosso del parenchima. Questo carattere, insieme alla grandezza, differenzia questo nodo da altri rotondeggianti, disseminati in tutto il fegato, nettamente delimitati, che non superano che di poco il volume di una noce. Il loro colorito è talvolta scuro, grigio-ardesiaco, ma spesso è più chiaro od anche assolutamente biancastro; in alcuni nodi una picchiettatura di macchie nere che spiccano sul fondo bianco, conferisce loro un aspetto perfettamente paragonabile al granito. Non si notano nè nel nodo principale, nè nei minori, zone di disfacimento necrotico. In complesso si riceve l'impressione che il nodo di volume maggiore sia il focolaio primitivo, dal quale si siano generati gli altri, interpetrabili come metastasi intraepatiche. Il parenchima epatico interposto alle masse neoplastiche, si presenta di colorito pallido, tendente al giallastro, opaco. Qua e là si notano piccole zone emorragiche. Negli altri visceri addominali e ai genitali non esistono lesioni; soltanto si nota uno stato degenerativo dei parenchimi, specialmente a carico del rene. L'aorta mostra lievi note di ateromasia.

D. A. Tumore melanotico primitivo del fegato. Ripetizioni neoplastiche nelle linfoghiandole preaortiche e mediastiniche anter. diaframmatiche. Degenerazioni parenchimali. Ascite. Edemi agli arti inferiori. Cachessia.

Esame istologico. Ho prelevato frammenti da punti diversi delle masse neoplastiche

---

(1) Ringrazio il Chiar mo prof. SICILIANO dei dati clinici gentilmente offertimi.

epatiche e dalle ripetizioni linfoghiandolari. Ho esaminato anche pezzetti tolti dalla milza, dalle linfoghiandole, dalle surrenali e dagli altri organi. Ho praticato i comuni metodi istologici all'ematossilina-eosina, ematossilina ferrica-eosina, Van Gieson, Mallory, Gallego, Sudan III, il metodo di Foot per il reticolo, il Bielschowsky per il tessuto nervoso periferico, e le reazioni istochimiche specifiche per la melanina e per i pigmenti biliari e di origine ematica.

Dall'esame delle numerose sezioni osservate, si nota che il tumore è essenzialmente composto di ammassi cellulari compresi tra robuste travate connettivali. In queste ultime si notano numerose cellule, disposte in file o sparse nel connettivo fibroso assai denso, assai voluminose, di forma sferica od ovale, qualche volta allungata, cariche fino ad essere rigonfie di granuli grossolani di pigmento bruno.

Nelle zone comprese da queste travate si notano ammassi cellulari di un grande polimorfismo. In alcuni punti si tratta di cellule di media grandezza con protoplasma

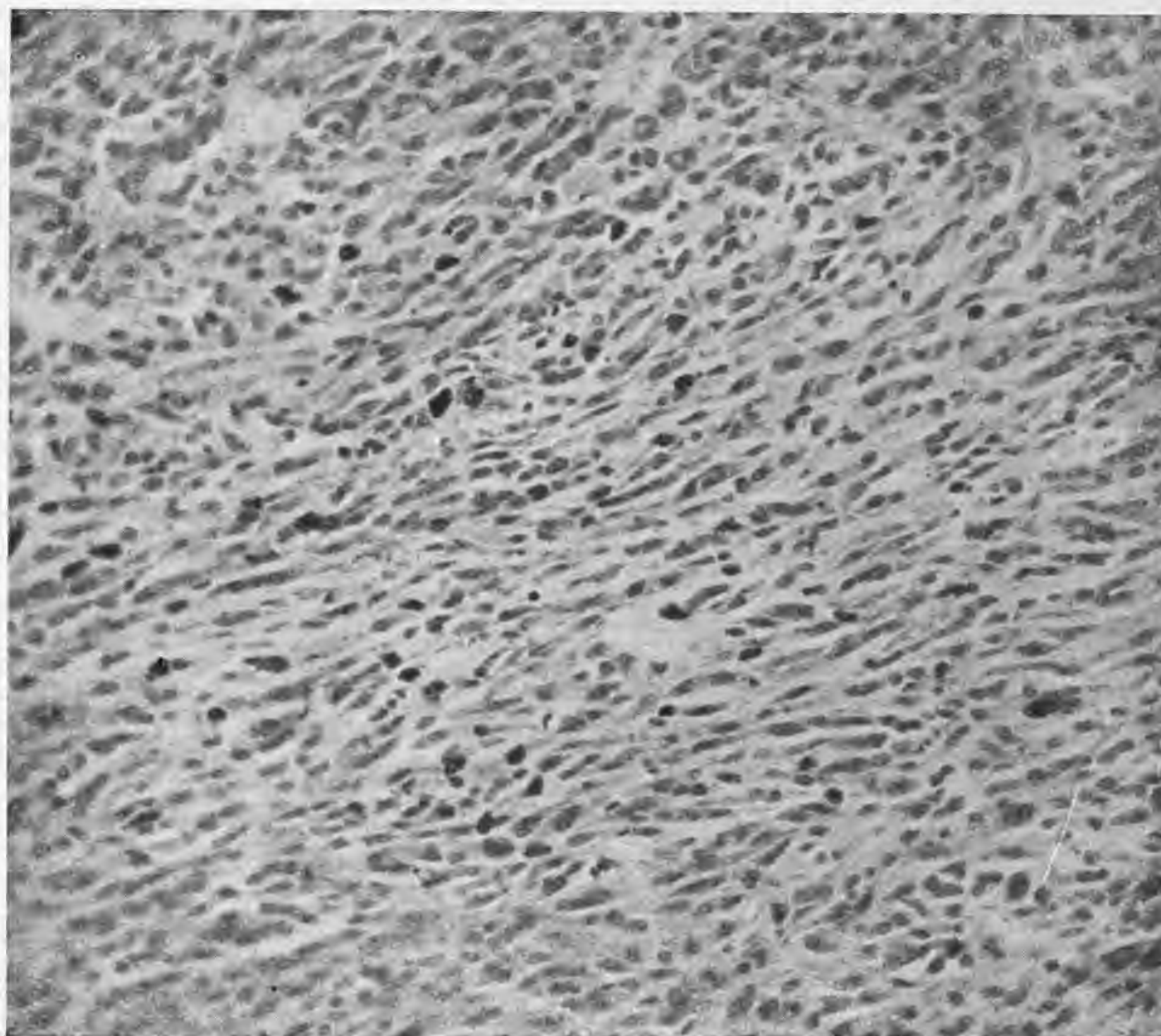



Fig. 1. — Massa neoplastica principale epatica. Ematoss.-eos., Ob. 4, Oc. 2 ort. Un fascio di cellule allungate, nastriformi. In alto a sinistra un vortice.

acidofilo assai abbondante, di forma rotondeggiante o poligonale e qualche volta triangolare; il nucleo è chiaro, vescicoloso, assai grande e può in certi casi diventare grossissimo, deforme. In alcune cellule di forma triangolare si notano prolungamenti che si perdono nel tessuto circostante. In qualche punto invece le cellule acquistano una forma nettamente allungata talora affusata, ma più spesso a clava, cioè con una parte sottile e un rigonfiamento terminale dove si trova il nucleo. Questo tipo di cellula a forma allungata predomina numericamente su quello di forma rotondeggiante o poligonale. Le cellule sono riunite in ammassi, ma più spesso a tralci, in larghe fascie orientate in unica direzione con tendenza a disporsi in fasci, in file a decorso sinuoso e che spesso finisce a vortice (vedi fig. 1). I capillari sono assai numerosi; in molti punti si ha una disposizione periteliale degli elementi allungati che si impiantano direttamente con la porzione distale rispetto al nucleo, sulle pareti capillari (vedi fig. 2). Sparse qua e là, talvolta scarse, tal'altra numerosissime tanto da predominare sulle altre, si notano cellule contenenti pigmento quasi sempre in finissimi granuli. Queste cellule appartengono per lo più al tipo allungato, non mancano esempi; però del tipo poligonale. Con le impregnazioni argentiche si vede chiaramente che queste cellule posseggono prolungamenti spesso lunghissimi contenenti anch'essi pigmento. Alle prove istochimiche si vede che il pigmento insolubile in acqua, acidi, alcali, si decolora trattando con acqua ossigenata o permanganato di potassio; è negativo alla reazione di Gmelin per i pigmenti

biliari e si comporta negativamente anche alla reazione del ferro; col bleu policromo assume una colorazione verde smeraldo; non si colora con i colori dei grassi e non si discioglie con i solventi di questi; annerisce intensamente coi sali di argento. Si tratta insomma di melanina. Col metodo di Mallory si nota che anche nelle zone di ammassi cellulari esiste una sottile trama connettivale e col metodo di Foot si mette in evidenza un finissimo reticolo di fibre argentofile. Ma in altri punti la struttura che abbiamo finora descritta cambia assolutamente. Si ha una disposizione nettamente alveolare for-

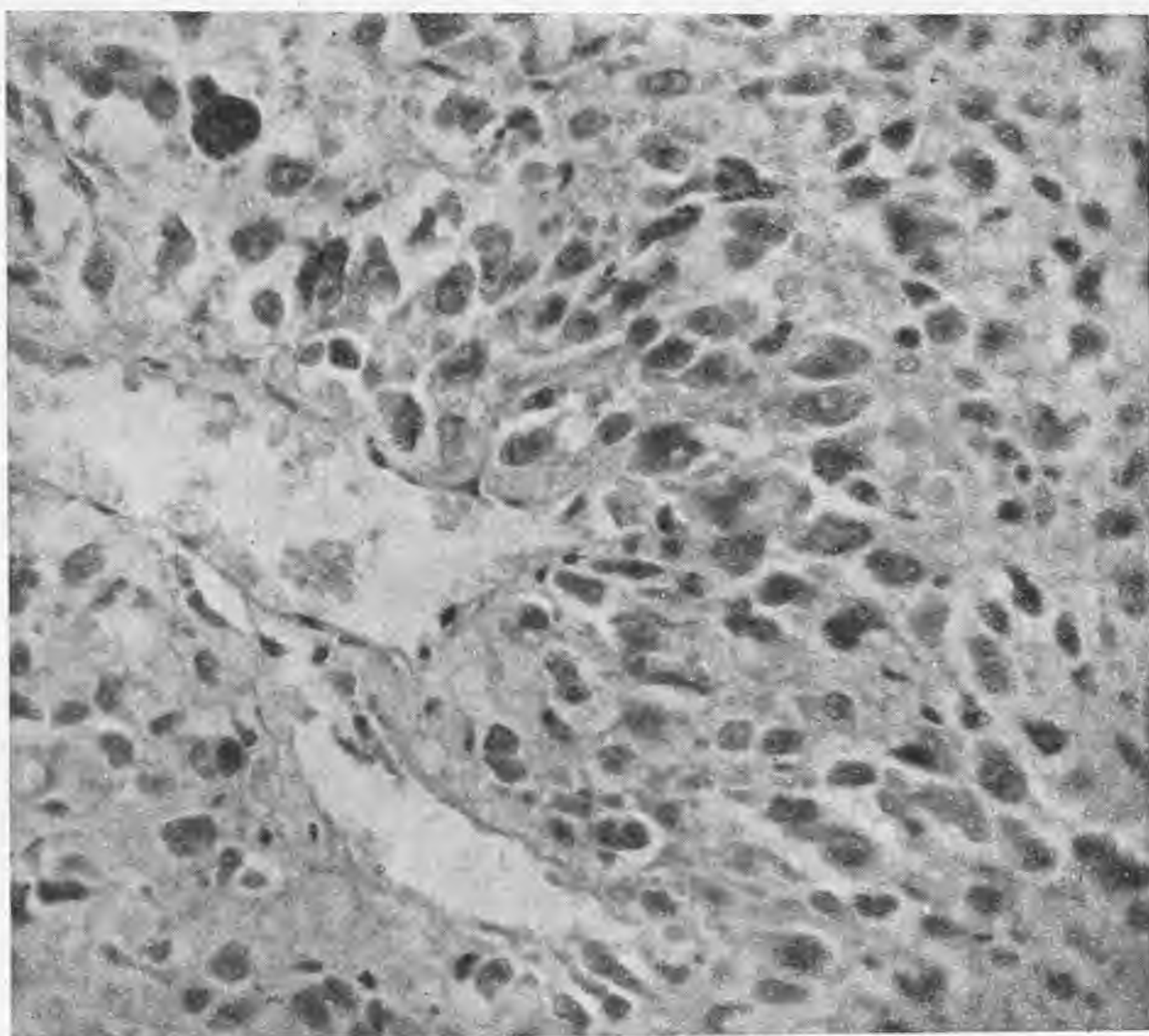



Fig. 2. — Massa neoplastica principale epatica. Ematoss.-eos., Ob. 6, Oc. 2 ort. Disposizione periteliale delle cellule di forma allungata con impianto diretto sulle pareti capillari (specialmente in alto a sinistra). Nell'angolo alto a sinistra una cellula rotondeggiante contenente pigmento.

mata da travate connettivali dividenti il tessuto in alveoli della grandezza di quelli polmonari, ripieni di cellule prevalentemente poligonali e di aspetto epiteliale. In altre zone l'aspetto carcinomatoide è ancora più evidente quando in mezzo ad un robusto stroma connettivale denso si notano piccole aree occupate da cellule che assomigliano molto alle epiteliali. L'esame del tessuto epatico superstite dimostra reperti simili a quelli descritti da Brandt. In tutti i frammenti esaminati, anche se prelevati assai distante dalle masse neoplastiche, si osserva che le cellule di Kupffer contengono granulazioni di melanina. Si notano altresì note di degenerazione grassa a carico delle cellule parenchimali e fatti di compressione in vicinanza dei nodi neoplastici.

Le metastasi linfoghiandolari dànno reperti istologici simili a quelli descritti per i nodi epatici, soltanto è da notare l'assoluta mancanza di pigmento.

L'esame istologico di frammenti prelevati dagli altri organi non dà reperti notevoli.

Già Virchow poneva in rilievo la complessa istologia dei tumori melanotici e veramente bisogna confessare che in questo campo anche oggi non esiste troppa chiarezza. La molteplicità di aspetti strutturali e citologici di questi tumori, dando in diversi casi o anche in punti diversi dello stesso caso, quadri avvicinabili alle più svariate forme neoplastiche, è la causa anche delle molte controversie sulla loro istogenesi e classificazione. Si è perfino proposto (Roulet) di non seguire nella classificazione di queste neoplasie un criterio istogenetico, ma di limitarsi a porre la diagnosi di melanosarcoma

o di melanocarcinoma a seconda della preponderanza dei caratteri isto-morfologici, caso per caso. Ma molto spesso è arduo il propendere per l'una o l'altra forma: si tratta di tumori altamente immaturi che sfuggono ad ogni classificazione su base morfologica.

Ho precedentemente prospettato l'ipotesi di un'origine nervosa in base all'identità istologica del mio caso con i tumori provenienti dai nevi. Per queste neoplasie benigne Masson e Foot sono riusciti a dare una dimostrazione istologica; lo stesso risultato hanno ottenuto Berger e Vaillancourt in un tumore melanotico benigno della corioidea. Ma in entrambi i casi si trattava appunto di neoplasie benigne dove gli elementi cellulari in stato di quiescenza, presentavano un quadro non confrontabile riguardo alle difficoltà interpetrative con quello di un tumore maligno. Anche allora riuscì difficoltosa, se pur infine dimostrativa l'individualizzazione di elementi nervosi; ardua addirittura dovrà considerarsi in un tumore in piena evoluzione maligna.

Pur tuttavia un tentativo si può fare anche in questo caso.

Anzitutto bisogna ricordare che il polimorfismo strutturale e citologico evidentissimo nel mio caso, è un carattere che si trova in tutte le neoplasie e malformazioni derivanti dal sistema nervoso. È, ad esempio, specialmente evidente in certi neurinomi a spiccata malignità, dove si trovano insieme ad una complessa e varia architettuta neoplastica, cellule voluminose rotondeggianti o di aspetto epitelioide, accanto ad altre affusate. Anche nei glioblastomi si ha lo stesso quadro polimorfo e accanto alle più svariate forme cellulari si osservano spesso anche cellule giganti con nucleo deforme, simili a quelle sarcomatose. Non mancano neppure, in certi tumori del sistema nervoso centrale, della retina e della regione sacro-coccigea, aspetti di struttura alveolare.

Inoltre abbiamo visto come nel mio caso predominino tra i varii tipi cellulari le forme allungate nastriformi, non identificabili con quelle fusocellulari sarcomatose; e la tendenza di queste cellule a porsi a fasci, in file terminanti a vortice, potrebbe far pensare a una disposizione lemnoblastica schwanniana. Ed appunto alle cellule di Schwann è stata riconosciuta da Masson la capacità della produzione della melanina; e Berger e Vaillancourt hanno confermato questa evenienza coi dati dimostrativi offerti dal ganglioneuroma melanotico dell'occhio da loro descritto.

Anche può avere un certo valore il reperto di formazioni cellulari radiante dai vasi. Questa disposizione periteliale già descritta da molti Autori nei tumori melanotici della cute (Roussy e Amcuille; Nadal; Rio Hortega; Gernez, Civatte e Dupont) fu giustamente avvicinata da Gernez, Civatte e Dupont a quella caratteristica dei neoplasmi nervosi. È bensì vero che formazioni simili si trovano in certi carcinomi e specialmente in tumori connettivali; ma la forma nastriforme o a clava degli elementi cellulari impiantati con una delle loro estremità direttamente sulla parete vascolare, si riporta piuttosto alle forme gliari descritte da Spielmeyer.

Ricordo a questo proposito che nel caso di tumore melanotico probabilmente primitivo del fegato descritto da Nazari, queste forme predominavano nel quadro istologico, onde quest'Autore interpretò il tumore come « peritelioma melanotico ».

Negativa è stata invece la ricerca di elementi fibrillari nervosi; ma ciò non deve recarci meraviglia quando si pensi che questo componente deve

verosimilmente mancare in un complesso neoplastico nel quale le connessioni coi tronchi nervosi dai quali si sarebbe sviluppato sono certamente sommerse dalla proliferazione tumultuosa cellulare. Ricordo che risultati ugualmente negativi ha avuto Foot nei melanomi maligni cutanei, non potendosi considerare con sicurezza di origine endoneurale -- come pensa l'Autore — quelle fibrille che sembrano differenziarsi dalle argentofile reticolari, non per le loro proprietà cromofile, ma per i caratteri morfologici, quali lo spessore non uniforme, il presentare ondulazioni, varicosità e gomiti. Di fibrille con tali caratteri ho trovato esempi anche io, nel mio caso, ma credo imprudente pronunciarsi nettamente sulla loro genesi endoneurale.

Non pretendo con quanto ho esposto di dare una dimostrazione morfologica definitiva, ma credo di poter concludere che anche dai dati istologici qualche elemento positivo viene portato alla ipotesi di una genesi nervosa.

Questa ipotesi parrà a taluno azzardata, ma bisogna rammentare che discussioni e polemiche vive si accesero anche, a suo tempo, attorno a tumori del simpatico assai meno immaturi, quali i neuroblastomi, prima che fossero riconosciuti come tumori nervosi. E a questo proposito appunto il De Vecchi nel 1905, in una completa rassegna di questi tumori ammoniva: « Mi piace richiamare l'attenzione su alcuni casi di tumori sarcomatosi primitivi del fegato, coincidenti con tumori simili delle surrenali, frequenti nei neonati, nei quali probabilmente la revisione degli esami istologici alla stregua delle odierne teorie, potrebbe portare alla restrizione dei casi fino ad oggi pubblicati come sarcomi primitivi del fegato e ad un aumento dei casi di neuroblastomi delle surrenali e del fegato ». E più oltre, ancora: « Ricordo ancora i seguenti casi di tumori primitivi del fegato, senza contemporanei tumori delle surrenali, diagnosticati come sarcomi, alcuni dei quali potrebbero con probabilità appartenere ai neuroblastomi: è questa una speciale teoria genetica dei tumori primitivi del fegato che deve essere d'ora innanzi presa in grande considerazione ».

Nel mio caso l'assoluta negatività dell'anamnesi, l'unico reperto nel fegato, accertato dopo un'accurata e completa ricerca necroscopica, la sede delle ripetizioni neoplastiche avvenute in gruppi linfoghiandolari (linfogh. mediastiniche anteriori diaframmatiche e preaortiche sup.) dei quali sono tributari i linfatici epatici, l'aspetto macroscopico con i caratteri delle neoplasie primitive, fanno concludere con la diagnosi di tumore melanotico primitivo del fegato. Aderendo inoltre alla ipotesi più plausibile circa l'origine di quest'organo di tali neoplasie — ipotesi suffragata da alcuni reperti istologici — propongo il termine di « neuroblastoma melanotico ».

RIASSUNTO.

È descritto un caso di tumore melanotico del fegato. L'accurata ricerca rimasta negativa di eventuali focolai primitivi extraepatici, mediante una necroscopia diligentemente condotta e completa, con particolare riguardo all'apparato tegumentario, meningi e occhio, l'assoluta negatività dell'anamnesi circa la presenza di nevi o macchie cutanee, l'aspetto macroscopico del fegato con i caratteri delle neoplasie primitive, la sede delle ripetizioni neoplastiche in gruppi linfoghiandolari dei quali sono tributari i linfatici epatici, fanno concludere per la primitività della sede epatica.

Si prospetta l'ipotesi, suffragata da alcuni reperti istologici, di una probabile genesi da elementi nervosi simpatici.

BIBLIOGRAFIA.

ALBERTI V. *Su di un caso di melanoma del fegato.* Osserv. Med., XI, luglio 1933.

AUDRY C. *A propos d'une achromie zostériforme; le mélanoblaste est-il autre chose qu'une cellule nerveuse?* Ann. de Dermat. et Syph., 1925, pag. 244.

BAUMECKER. Frankf. Zschr. Path., 37, 1922 (citato da BRANDT).

BERBLINGER W. *Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanins.* Virch. Arch., 219, 1915, pag. 328.

BERGER L. e VAILLANCOURT J. *Ganglioneurome mélanique de la choroïde.* Bull. Ass. Franç. Cancer, 27, XXIII, 3, 1934.

BLOCH B. *Das Pigment.* In J. JADASSOHN. *Handbuch der Haut- und Geschlechts-Krankh.* Berlin, 1926.

BLONDEL E. *Le tissu réticulo-endothélial du foie et ses tumeurs malignes.* Mon. sur les Tumeurs. Inst. Pasteur, Paris, 1933.

BRANDT M. *Melanocytoblastom der Leber.* Zeitsch. f. Krebsforsch., 31, 1930, pag. 254.

BURNET. *Prim. sarcoma of the liver.* Transact. pathol. Soc., 1885, vol. 36, pag. 252.

CELLINA M. *I tumori mesenchimali del fegato.* Arch. ital. an. ist. pat., 1932, III, pag. 609.

DARIER J. *Le mélanome malin mésenchimateux.* Bull. du Cancer, 1925, 14, pag. 221.

DAWIDSOHN C. *Das Melanom der Nebenniere.* Path Ges., XIII, 1909, pag. 287.

DAWSON J. W. *The melanomata: their morphology and histogenesis.* Edinburgh Med. Journ., 1925, 32, 507.

EWING J. *The problems of melanoma.* Brit. med. Journ., 1930, pag. 852.

FARNEL F. J. a. GLOBUS H. J. *Primary melanoblastosis of the Leptomeninges and Brain.* Arch. of Neur. a. Psych., 1931, XXV, pag. 803.

FOOT N. C. *Concerning the histology of melanoma.* Amer. Journ. Path., 1932, 8, pagg. 309 e 321.

FOOT N. C. a ZEEK P. *Two cases of melanoma of the meninges with autopsy.* Ibid., 1931, 7, pag. 605.

FRERICHS. Klinik der Leberkrankheiten, 1861, 2, pag. 319.

GERNET, CIVATTE et DUPONT. *A propos d'une mélanome malin à disposition péritheliale.* Bull. Ass. Franç. Cancer, 23, XIX, 1930, pag 394.

HERXEIMER G. *Lebergewächse.* Henke-Lubarsch Handbuch, Bd. IV-I.

HUECK W. *Pigmentstudien.* Ziegler's Beitr., 1912, 54, 68.

KITT. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathol. Anatomie der Haustiere, 3 Aufl.

KOCH R. *Primäres Lebermelanom.* Virch. Arch., 277, 1930, pag. 489.

KNOCH. *Fall von Melanosarkom der Leber.* Bohutschnaja Gaz. Botkin, 1894, n. 37.

KROMAYER E. *Neue biol. Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe. Desmoplasie.* Arch. f. Dermat., 1902, 62, pag. 299.

LAIDLAW P. F. *The Dopa-Reaction in general Pathology.* Journ. Path., 1932, 8, 477.

LIEBMANN. Schweiz. med. Wschr., 1929, 597 (citato da BRANDT).

LUBARSCH O. *Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Gewachse.* Med. Klin., 1920, 8, pag. 195.

MASSON P. *Les naevi pigmentaires. Tumeurs nerveuses.* Ann. An. Pathologique, III, nn. 5 e 7, 1926.

MIESCHER G. *Zur Pathologie der Melanomen.* Arch. Dermat. Syph., 1926.

NAZARI A. *Contributo allo studio dei sarcomi primitivi del fegato.* Policlinico, Sez. Med., 13, 1906, 360

OMODEI-ZORINI. *Zur Kenntnis der Melanocytoblastome der Pia Mater.* Virch. Arch., 1924, 250, 566.

PENROSE. *Pigmented growth of liver.* Transact. pathol. Soc. London, 1891, 42, 172.

ROULET F. *Contribution à l'étude des tumeurs mélaniques.* Ann. Anat. Pathologique, VI, 5, 1929.

SCIACCHITANO G. *Contributo allo studio anatomo-patologico del così detto nevo-carcinoma.* Tumori, 19, 1933, 447.

SMITH. *Four unusual malignant tumours of the liver.* Arch. path. labor. med., 1926, vol. I, n. 3.

DE VECCHI B. *Su di un caso di ganglioneuroma addominale.* Volume in omaggio del prof. Poggi, Bologna, 1914.

Per la bibliografia sui tumori melanotici del sistema nervoso centrale vedi: OMODEI-ZORINI e FARNELL a. GLOBUS; per quelli con sede al di fuori dell'apparato pigmentario normale dell'uomo vedi ROULET; per i tumori melanotici degli animali vedi KITT.

IV.

OSPEDALI RIUNITI DI ROMA - POLICLINICO UMBERTO I.
V PADIGLIONE - Primario: Prof. A. LUGLI.

Terapia alcalina ed equilibrio acido basico nell'ulcera gastroduodenale ed in altre affezioni gastriche

per il dott. ARMENIO CASINI, assistente.

L'impiego, in medicina, delle sostanze alcaline ha sempre incontrato largo favore in quelle affezioni organiche o funzionali dell'apparato digerente, le quali si accompagnano ad un eccesso di acidità del succo gastrico. Gli alcalini giovano in quanto vengono a neutralizzare questo eccesso di acidità. Dove però il loro uso ha dominato e domina tuttora è nella terapia dell'ulcera gastroduodenale. Con Sippy si è arrivati perfino a pensare che fosse sufficiente l'esclusivo impiego di essi per avviare verso la guarigione il processo ulceroso.

Gli alcalini, sia quelli puri (bicarbonato, fosfato, solfato di sodio, idrato di magnesio) sia quelli alcalini terrosi (sali misti di calcio e magnesio) hanno però un'azione benefica temporanea come è stato largamente dimostrato dalle ricerche di Katsch e Dissé. In un secondo tempo svolgono un'azione eccitante sulla secrezione gastrica per cui, in definitiva, l'acidità si accentua. A tal proposito dobbiamo aggiungere che gli alcalini terrosi determinano un'azione neutralizzante più duratura ed un'azione eccitante secondaria meno intensa.

Altra azione svolta dagli alcalini riguarda la motilità gastrica che risulta accelerata. I fenomeni spastici si attenuano e lo stomaco si svuota prima.

La neutralizzazione del succo gastrico non può essere però spinta ad un grado molto avanzato per evitare che venga a mancare l'optimum di acidità perchè la pepsina possa agire sulle sostanze proteiche. Ove ciò si verificasse (come avviene nei soggetti con ipocloridria) lo svuotamento del chimo viene affrettato e le sostanze passano nell'intestino poco o per nulla digerite.

Alcuni autori hanno voluto attuare la terapia alcalina con altri mezzi. Pensando che nell'ulcera gastrica venisse a mancare o fosse semplicemente insufficiente il reflusso del succo duodenale, necessario (Boldireff) per livellare l'acidità gastrica ed impedire pertanto che la secrezione agisca sulla mucosa, si è voluto porre rimedio a tale inconveniente in più modi. Sono stati via via proposti, per via orale, la bile intera di bue (Csaki), l'acido glicocolico, il salbacido (in cui ai sali biliari è associata la colesterina), ecc. Si è tentato di agire in questo senso anche con interventi chirurgici diversi, con la colecistectomia (Pron), con la colecistogastrostomia (Bogoras), e con la resezione parziale del piloro (Daver e Burden).

Secondo Leriche ed altri anche la mucina svolgerebbe un'azione neutralizzante sul succo gastrico oltre ad un'azione protettiva sulla mucosa, da tempo riconosciuta.

E nonostante che i risultati di questi vari mezzi terapeutici abbiamo poco corrisposto, non si è affatto abbandonata l'idea di una terapia alcalinizzante.

Poichè in questi ultimi anni alcune ricerche avrebbero messo in evidenza uno stato acidosico del plasma, ci sono stati vari tentativi con sostanze alcaline, di combattere e modificare questa reazione fisicochimica. Feissly e Balint hanno senz'altro proposto l'uso dell'insulina, sostanza di sicura azione antiacidosica. Ulteriori studi hanno però fatto conoscere che se un tale effetto si ottiene nel diabetico, lo stesso non si determina nell'ulceroso, ove invece compare, per uno stimolo vagale, un aumento della secrezione gastrica.

Recentemente grande favore ha incontrato l'uso del benzoato di sodio per via intramuscolare e endovenosa. Glaessner e Loeper per primi lo hanno proposto associato alla pepsina, con risultati molto incoraggianti. Sembra perciò che il merito di tale azione benefica vada tutto riferito, non alla disensibilizzazione pepsinica (come sostengono coloro che l'hanno esperimentata per primi) bensì semplicemente al benzoato di sodio. Ciò sembra risultare dagli studi di Bazzano a cui spetta l'onore di aver promosso l'uso esclusivo del benzoato di sodio per via endovenosa nell'ulcera gastroduodenale. Secondo Bazzano gli effetti benefici di questa cura consistono in un aumento della riserva alcalina e della coagulabilità del sangue, diminuzione dell'acidità e del potere peptico del succo gastrico. Verrebbe pertanto a stabilirsi un ambiente favorevole al processo di riparazione della lesione ulcerativa, col probabile concorso dell'acido benzoico che si forma dal benzoato.

Il nuovo metodo è stato ampiamente controllato, in Italia e fuori, con risultati molto lusinghieri. Degni di menzione sono i lavori di Cecchini, Parenti, Allodi e Cagna, Godoy, Pozzi, ecc.

Bazzano, pur facendo una prudente riserva circa le eventuali recidive, parla anche di una guarigione radiologica della malattia. Questo risultato viene però contestato in recenti controlli, nei quali la scomparsa della nicchia e degli altri segni radiologici figura in una minima percentuale di casi.

A complemento della sua teoria, il Bazzano aggiunge che altre sostanze alcaline possono essere esperimentate e sostituire con maggiore o minore vantaggio il benzoato di soda.

Senza dubbio l'idea che nell'ulcera gastroduodenale esista uno stato acidosico del plasma, ha spinto vari ricercatori a provare sostanze alcaline varie, per dominare la malattia. Ma qui cade senz'altro opportuno chiedersi se veramente esiste questo stato acidosico, se l'azione degli alcalini per via parenterale o endovenosa, è tale da modificare la reazione fisicochimica, ed infine se il benzoato di soda è la sostanza ideale per un trattamento alcalino.

Per primo Balint classificò l'ulcera gastroduodenale nel gruppo delle acidosi, avendo il PH sanguigno valori più bassi del normale. I risultati degli autori che successivamente svolsero ricerche analoghe, sono stati però scarsamente confermativi. Allodi e Cerruti, pur avendo riscontrato una tendenza all'acidosi, ritengono che essa sia secondaria all'alterazione del chimismo gastrico. Altri AA. poi in base ai risultati conseguiti, la fanno rientrare nel gruppo delle alcalosi. Tra questi ultimi ricordiamo Gatewood, Gaebler, Murtwiler e Myers, Binger, Hastinghs, Neil e Skworzow.

Mancinelli sostiene che, conformemente a quanto si verifica in tutti i processi flogistici, si determini una semplice acidosi locale contrariamente alla alcalosi che si ha in condizioni normali.

Moglievitz infine è del parere che si abbia una riserva alcalina normale, la quale però tenderebbe a crescere parallelamente all'aumento dell'acidità del succo gastrico.

Come si vede i risultati non sono affatto concordi. Per giustificare un po' questa discordanza bisogna però dire che abbiamo da fare con ricerche molto delicate e che nell'organismo sano o malato si possono verificare cambiamenti di reazioni momentanei sotto l'influenza di cause varie.

Crediamo pertanto opportuno fare qualche richiamo sull'equilibrio acidobasico e sulle proprietà che ha l'organismo di conservarlo, usando mezzi vari, contro le cause che possono perturbarlo.

Equilibrio acidobasico, PH, riserva alcalina. — Come è noto il protoplasma cellulare è costituito principalmente di colloidi, per cui è sensibilissimo alle variazioni più piccole del contenuto in ioni del plasma e della linfa in cui le cellule vivono. Poichè gli ioni più attivi nel modificare lo stato colloidale sono gli Hioni e gli OHioni, per la misura ci si riferisce alla quantità di Hioni e di OHioni. Ci sono infatti anche gli ioni dei sali disciolti nel plasma, e cioè Na', K', e Mg' fra i cationi, HPO'', HPO'', CL'' e CO'' SO'' fra gli anioni. In condizioni normali la reazione fisicochimica del sangue (costante fisicochimica) dà una lieve prevalenza degli OHioni. Il PH è infatti, a 37° di 7,35 mentre per la neutralità assoluta dovrebbe essere di 7,09.

Così stando le cose si potrebbe credere che l'immissione nel sangue di prodotti acidi derivati dal ricambio intermedio determini un notevole cambiamento di reazione. Il plasma però provvede subito a saturare gli acidi fissi con gli alcali di riserva, per cui possiamo parlare solo di un'acidosi compensata, misurabile in base agli alcali impiegati. Tale ricerca (che ci dà i valori della riserva alcalina) ha una notevole importanza come indicatore delle perturbazioni dell'equilibrio acidobasico. Contemporaneamente a questo processo di neutralizzazione, per evitare che sopravvengano gravi disturbi cellulari, l'organismo mette in opera altri mezzi per difendere la sua costante fisicochimica.

Il meccanismo della costanza dell'equilibrio fra acidi e basi nell'organismo è complesso. I fattori della regolazione sono intrinseci ed estrinseci. Tra i primi ricordiamo i cosidetti sali tampone o « puffersaltz », costituiti da fosfati e carbonati alcalini, i quali entrano subito in gioco per neutralizzare quegli acidi fissi che possono arrivare nel plasma. Vi rientrano anche le proteine (che funzionano da elettroliti anfoteri, in modo che, a seconda dei casi possono addizionare sostanze acide o basiche) ed i corpuscoli rossi, per la presenza di emoglobina che, essendo lievemente acida, può legarsi a sostanze alcaline.

Nei fattori estrinseci rientrano i vari organi che legano od eliminano acidi o basi a seconda dei bisogni. Così il fegato, come organo centrale di deamminazione, se c'è acidosi nel sangue, fornisce NH_3 per saturarla, riducendo pertanto la fabbricazione di urea. E può entrare in scena anche il rene eliminando più valenze acide o basiche a seconda che nell'organismo si accumulano più le prime o le seconde.

Un altro fattore estrinseco di regolazione è dato dalla funzione polmonare per opera di CO_2, La CO_2 è facilmente spostabile, e può sfuggire al sangue attraverso il meccanismo regolatore del polmone o può sciogliersi nel sangue quando ce n'è bisogno. Infatti CO_2 combinandosi con H_2O dà acido carbonico. Se però si lega al sodio può formare il bicarbonato di sodio, di reazione alcalina. In base a numerose ricerche si è visto che tra il contenuto di CO_2 legato a formare acido carbonico (CO_2 libero) e CO_2 combinato sotto forma di

bicarbonato esiste una relazione che Henderson ha espresso con una formula:

$$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3} = \text{cost.} \times (H)$$

Tale equazione ci dice che il rapporto fra CO_2 libero e CO_2 combinato, e quindi tra acidi e basi, deve rimanere costante. Le variazioni del numeratore e del denominatore non possono avvenire che contemporaneamente e nello stesso senso. L'aumento o la diminuzione dell'uno dovrà portare l'aumento o la diminuzione dell'altro.

Concludendo possiamo dire che alcali sono richiamati nel sangue dai tessuti, quando c'è eccesso di acidi nel sangue, ed alcali sono eliminati, quando nel sangue si abbassano le valenze acide.

È logico pensare che anche i liquidi delle secrezioni interne ed esterne influenzino e rimangano a loro volta influenzati dagli squilibri della costante fisicochimica. Si tratta però di minime e transitorie variazioni, poichè l'organismo deve con ogni mezzo mantenere il suo equilibrio acido-basico. Ed infatti si è visto che anche negli stati di acidosi (come nel coma diabetico ad es.) il PH è presso a poco normale. Anche l'iniezione endovenosa di acidi forti non modifica che di poco e per breve tempo la reazione ionica. Come si determina una reazione spiccata si verifica la morte. Si potrà avere solo una tendenza verso una o l'altra reazione (acidosi od alcalosi) misurabile in base alla quantità di valenze alcaline contenute nel sangue.

Per quanto poi riguarda i rapporti fra secrezione gastrica e reazione del plasma, in base ai lavori eseguiti, è difficile esprimersi con sicurezza. L'ipotesi di Moglievitz (che cioè si avrebbe una riserva alcalina normale, la quale tende ad aumentare con l'accentuarsi dell'acidità gastrica) merita di essere tenuta in una certa considerazione. Comunque, se negli ulcerosi, esiste una variazione dell'equilibrio acidobasico, essa deve essere secondaria all'affezione gastroduodenale.

Azione degli alcalini per via parenterale e endovenosa sull'equilibrio acido basico. — Dobbiamo ora vedere quali modificazioni possono verificarsi sulla costante fisicochimica del plasma col trattamento di sostanze alcaline per via parenterale e endovenosa. Prendiamo senz'altro a considerare il benzoato di soda che in soluzione ha una reazione lievemente alcalina. A prima vista si potrebbe pensare che l'immissione nel sangue di un prodotto alcalino, faccia spostare il PH verso l'alcalosi ed aumenti così la riserva alcalina. Nel plasma abbiamo però fosfati carbonati, solfati allo stato di elettroliti e quindi chimicamente molto attivi. È logico pensare che si svolgano reazioni chimiche col nuovo prodotto e nuove sostanze si formino. Nel caso del benzoato di soda quasi sicuramente lo ione sodio viene sottratto per formare dei corpi a reazione alcalina o neutra con H_2CO_3, H_3PO_4, H_2SO_4 più o meno già saturati. Sopravvengono in seguito anche i fenomeni di regolazione che abbiamo considerato. Sarebbe sufficiente così che una maggiore quantità di CO_2 fosse resa allo stato libero nel plasma per ristabilire l'equilibrio. Una volta ristabilito l'equilibrio, l'organismo provvede ad eliminare l'eccesso di elettroliti in modo da riportare questi stessi alle proporzioni normali. Pertanto la riserva alcalina (che era aumentata) in un tempo più o meno breve ritorna alla norma. Il ritorno alla norma non è però così rapido da non permettere la misura di essa in base alla quale ci facciamo un concetto se il PH abbia manifestato tendenza a spostarsi verso l'alcalosi o verso l'acidosi. In

definitiva possiamo allora dire che si verifica uno spostamento istantaneo del PH verso l'alcalosi, ed un aumento più duraturo della riserva alcalina.

L'immissione continua, giornaliera di sostanze alcaline nel sangue potrebbe così conservare (almeno nel periodo del trattamento) un aumento pressochè costante della riserva alcalina. E pare che realmente questo si verifichi, come si può desumere dai risultati ottenuti con altre sostanze a reazione alcalina come la citrofillina, l'endoneutralio, ecc. Questo stato alcalotico, secondo Bazzano ed altri, sarebbe sufficiente a creare delle condizioni speciali nella mucosa gastro-duodenale, per cui verrebbe a diminuire il potere peptico ed acido della secrezione gastrica, e la lesione ulcerativa si avvierebbe rapidamente verso la guarigione.

Per parlare però in questo senso, con una certa sicurezza, bisognerebbe che identici e buoni risultati si potessero avere con altri preparati alcalini, di facile tolleranza da parte dell'organismo. Tentativi del genere sono annunciati da più parti.

Anche noi abbiamo creduto opportuno di prendere in esame la questione, controllare questa nuova terapia, che tante speranze ha schiuso nei suoi sostenitori, ed esperimentare un'altra sostanza alcalina in sostituzione del benzoato di soda. Abbiamo scelto un preparato commerciale, di sicura azione alcalina, la citrofillina. È un estratto di erbe opportunamente demineralizzato in presenza di acido citrico, e portato ad un PH di 7,50 con idrato sodico.

In tutti i casi trattati (sia col benzoato di soda per via endovenosa, sia con la pepsinina, sia con la citrofillina) ci siamo sempre preoccupati di saggiare la reazione fisicochimica del plasma prima o dopo la cura, sia nel corso della cura stessa. Per la misura del PH ci siamo serviti del metodo elettrometrico; per lo studio della riserva alcalina abbiamo usato l'apparecchio di Van Slyke.

Contemporaneamente abbiamo proceduto ad esami ripetuti del succo gastrico (previa somministrazione del piccolo pasto di Ewald) e ad esami radiologici di controllo.

Poichè in quasi tutti i casi trattati, abbiamo rilevato un aumento dei valori acidi del succo gastrico, abbiamo voluto esperimentare la nuova terapia anche in alcuni casi di neoplasia gastrica e di gastrite con ipocloridria.

CASISTICA.

N. 1. — Lip. Vincenzo, di anni 35, da Ronciglione, coniugato. Accusa sofferenze gastriche periodiche da tre anni circa. Entra il 27-9-1932. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 1,50. Ac. tot. 2. Emogl. tracce. Ac. lattico assente. Riserva alc. 54. PH 7,34. Dopo 40 iniezioni di benzoato di soda per via end. Es. succo gastrico: HCl. 2,20. Ac. tot. 2.60. Emogl. ed ac. latt. assenti. PH. 7,32. Ris. alc. 57. Dopo 30 iniezioni di benz. per via intramuscol. (Pepsinina Zeff.): Es. succo gastrico: HCl. 2,10 %. Ac. tot. 2.70 %. Emogl. e ac. lattico ass. PH. 7,34. Ris. alc. 58. Dopo tre mesi: Es. succo gastrico: HCl. 1,55 %. Ac. tot. 2,10 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. 7,35. Ric. alc. 52. Gli esami radiol. di controllo sono stati sempre positivi per l'esistenza della lesione ulcerativa. Operato di resezione duodeno-gastrica con reperto di ulcera duodenale con periviscerite intensa il 6-5-1933.

N. 2. — Bel. Ermete, di anni 25, da Fabriano, studente. Accusa sofferenze gastriche continue da 5 anni con inappetenza, nausee, digestioni difficili. Entra il 8 febbraio 1933. L'esame radiol. è negativo per affezioni organiche del tratto gastroduodenale e delle vie biliari. Es. succo gastrico: HCl. 0,30 %. Ac. tot. 0,70 %. Emogl. ass. Ac. latt. tracce. PH. 7,25. Ris. alc. 49. Dopo 40 iniezioni end. di benzoato. Es. succo gastrico: HCl. 1,90 %.

Ac. tot. 2,30 %. Emogl. e ac. latt. ass PH. 7,28. Ric. alc. 56. Completa il trattamento con 30 iniezioni di pepsinina Zef. Dopo 4 mesi dalla fine della cura: Es. succo gastrico: HCl. 0,60 %. Ac. tot. 0,90 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. 7,30 %. Ris. alc. 48

N. 3. — Bar. Carlo, di anni 35, da Roma. Accusa sofferenze gastriche periodiche da due anni. Entra il 10-5-1933. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 1,80 %. Ac. tot. 2,30 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. 7,38. Ris. alc. 55. Dopo 25 iniezioni di benzoato end. si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,30 %. Ac. tot. 2,70 %. Emogl. e ac. latt. assenti. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 64. Completa il trattamento con 30 iniez. intramuscol. di pepsinina Zef. Nuovo es. succo gastrico: HCl. 2,15 %. Ac. tot. 2,60 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,37. Ais. alc. 65. Dopo tre mesi dalla fine della cura: Es. succo gastrico: HCl. 1,60 %. Ac. tot. 1,95 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. 7,35. Ris. alc. 57. L'es. radiologico ha dato solo scomparsa dei fenomeni spastici e modico rimpiccolimento della nicchia durante la cura.

N. 4. — Rag. Francesco, di anni 36, manovale, da Roma. Accusa da 4 anni sofferenze gastriche periodiche. Entra il 6-9-1932. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera gastrica. Es. succo gastrico: HCl. 1,85 %. Ac. tot. 2,30 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,28. Ris. alc. 59. Dopo 38 iniezioni endov. di benzoato: Es. del succo gastrico: HCl. 1,80 %. Ac. tot. 1,95 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,29. Ris. alc. 63. Continua la cura con 30 iniezioni intram. di pepsinina Zef. A tre mesi dal termine della cura si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,95 %. Ac. tot. 2,10 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,25. Ris. alc. 58. L'es radiologico ha dato scomparsa dei fenomeni spastici e rimpiccolimento modico della nicchia.

N. 5. — Leon. Antonio, di anni 34, contadino, da Cerveteri. Accusa sofferenze gastriche quasi continue da sei anni. Entra il 30-7-1932. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,15 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,38. Ris. alc. 54. Dopo 36 iniez. endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,40 %. Ac. tot. 3,10 %. Emogl. ass. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 63. Dopo 30 iniez. intramusc. di pepsinina Zef si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,50 %. Ac. tot. 3 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,34. Ris. alc. 60. Dopo 5 mesi senza altre cure si ha: Es succo gastrico: HCl 2 %. Ac. tot. 2,25 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 57. L'es. radiol. non ha mai fatto rilevare modificazioni apprezzabili.

N. 6. — Ol. Vincenzo, di anni 37, contadino, da Ronciglione. Accusa sofferenze gastriche quasi continue. Entra il 14-2-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 1,40 %. Ac. tot. 1,85 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,32. Ris. alc. 56. Dopo 40 iniezioni endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,35 %. Ac. tot. 2,80 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,37. Ris. alc. 66. Dopo 30 inez. intramusc. di pepsinina Zef si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,30 %. Ac. tot. 2,60 %. Emogl. e c. latt. ass. PH. nel sangue 7,28. Ris. alc 64. Dopo 2 mesi di riposo continua con altre 30 iniezioni di benzoato endov. A termine della cura si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,45 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,34. Ris. alc. 61. Il 15-8-1933 viene operato di resezione duodeno-gastrica con reperto di un'ulcera callosa duodenale con enorme impacco di periviscerite.

N. 7. — Pont. Alfredo, di anni 45, ferroviere, da Roma. Accusa sofferenze gastriche vaghe (nausee, inappetenza, senso di peso dopo i pasti, digestioni difficili). Entra il 21-1-1933. L'es. radiol. è negativo per lesioni organiche duodenogastriche e delle vie biliari. Es. succo gastrico: HCl. 0,20 %. Ac. tot. 0,70 %. Emogl. ass. Ac. latt. tracce. PH. sangue 7,32. Ris. alc. 57. Dopo 40 iniezioni endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,60 %, Ac. tot. 1,90 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,26. Ris. alc. 50. Continua con 30 iniezioni di pepsinina Zef. Cinque mesi dopo il termine della cura si ha: Es. succo gastrico: HCl. 0,38 %. Ac. tot 0,67 %. Ac. latt. ass. Emogl. ass. HP. nel sangue 7,22. Ris. alc. 52.

N. 8. — Garz. Francesco, di anni 39, sarto, da Roma. Accusa sofferenze gastriche quasi continue da tre anni. Entra il 15-12-1932. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,54 %. Emogl. pres. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,36. Ris. alc. 56. Dopo 40 iniezioni endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 3,20 %. Ac. tot. 3,70 %. Emogl. pres. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,34.

Ris. alc. 65. Dopo altre 30 iniez. endov. di benzoato si hanno presso a poco risultati identici. Continua con 30 iniez. intramuscolari di pepsinina Zef. A termine della cura si ha: HCl. 3,40 %. Ac. tot. 4,10 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 63. Cinque mesi dopo la fine della cura si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,40 %. Ac. tot. 2,48 %. Emogl. pres. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,36. Ris. alc. 59. Operato il 2-3-1934 di resezione duodeno-gastrica con reperto di ulcera duodenale callosa.

N. 9. — Cor. Luigi, di anni 44, portiere, da Roma. Accusa sofferenze gastriche periodiche da circa 18 anni. Entra il 3-5-1933. Diagnosi clinica e radiolog. di ulcera gastrica. Es. succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,47 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,32. Ris. alc. 57. Dopo 40 iniezioni endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,85 %. Ac. tot. 2 %. Emogl. ass. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,38. Ris. alc. 60. Continua la cura con 30 iniezioni intramuscol. di pepsinina Zef. Al termine della cura si ha: Es. del succo gastrico: HCl. 2,80 %. Ac. tot. 3,38 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 64. Dopo cinque mesi si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,20 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,31. Ris. alc. 58.

N. 10. — Nap. Giuseppe, di anni 45, panettiere, da Roma. Accusa sofferenze gastriche periodiche da un anno circa. Entra il 14-12-1932. Diagnosi clinica e radiologica di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 2,19 %. Ac. tot. 2,30 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,29. Ris. alc. 57. Dopo 35 iniezioni endov. di benzoato di sodio si ha: Es. succo gastrico: HCl. 2,90 %. Ac. tot. 3,20 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,34. Ris. alc. 70. Dopo 30 iniez. di pepsinina Zef si ha: Es. succo gastrico: HCl. 3 %. Ac. tot. 3,40 %. Ac. latt. ass. Emogl. ass. PH. nel sangue 7,30. Ris. alc. 59. Quattro mesi dopo la fine della cura si ha: Es. succo gastrico: HCl. 1,40 %. Ac. tot. 2 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,30 Ris. alc. 58.

N. 11. — Avan. Francesco, di anni 52, sarto, da Roma. Accusa sofferenze gastriche vaghe (nausee, inappetenza, digestioni laboriose, senso di amaro in bocca, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti, ecc.). Entra il 10-2-1933. L'es. radiol. è negativo per lesioni organiche del tratto gastroduodenale e delle vie biliari. Si fa diagnosi di ipocloridria in gastrite cronica. Es. succo gastrico: HCl ass. Ac. tot. 0,52%. Emogl. ass. Ac. latt. pres. PH. nel sangue 7,14. Ris. alc. 50. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. 0,72 %. Ac. tot. 1,30 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,18. Ris. alc. 58. Continua con 30 iniez. intram. di pepsinina Zef. Rivisto dopo 4 mesi si ha: Es. succo gastrico: HCl. tracce appena apprezzabili. Ac. tot. 0,45 %. Emogl. ass. Ac. latt. pres. PH. nel sangue 7,16. Ris. alc. 50.

N. 12. — Cont. Emilio, di anni 68, pastore. Da un anno accusa dimagrimento, inappetenza, astenia e sofferenze gastriche. Entra il 18-2-1933. Diagnosi clinica e radiologica di neoplasia gastrica a tipo scirroso. Es. succo gastrico: HCl. ass. Ac. tot. 0,58 %. Emogl. tracce. Ac. latt. pres. PH. nel sangue 7,22. Ris. alc. 48. Dopo 30 iniez. endov. di benzoato si ha: Es. succo gastrico: HCl. ass. Ac. tot. 0,72 %. Emogl. ass. Ac. latt. pres. PH. nel sangue 7,19. Ris. alc. 54. Dopo un mese si ha: nel succo gastrico: HCl. ass. Ac. tot. 0,56 %. Emogl. e ac. latt. pres. PH. nel sangue 7,20. Ris. alc. 50. L'es. radiol. non mostra nessuna modificazione della lesione.

N. 13. — Ven. Marcello, di anni 34, manovale, da Cisterna. Accusa sofferenze gastriche da sei anni circa. Entra il 14-4-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Es. succo gastrico: HCl. 1,74 %. Ac. tot. 2,05 %. Ac. latt. ed emogl. ass. PH. nel sangue 7,28. Ris. alc. 57. Dopo 45 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2,38 %. Ac. tot. 3,08 % Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,26. Ris. alc. 62. Continua con 30 iniez. intramusc. di pepsinina Zef. A fine di cura si ha nel succo gastrico: HCl. 2,60 %. Ac. tot. 3 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,31. Ris. alc. 63. Due mesi dopo i nuovi esami dànno valori corrispondenti al periodo di prima della cura. L'es. radiol. non ha dato modificazioni apprezzabili della lesione ulcerativa.

N. 14. — Graz. Aurelio, di anni 20, manovale. Accusa da un anno sofferenze gastriche periodiche. Entra il 21-7-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Nel succo gastrico: HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,38 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,38. Ric. alc. 55. Dopo 45 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 3,40 %. Ac. tot. 3,70 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 68. Continua con 30 iniez. intram. di pepsinina Zef. I nuovi esami dànno nel succo gastrico: HCl. 3,20 %. Ac. tot. 3,40 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 62.

Rivisto dopo circa 4 mesi si ha nel succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,70 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,35. Ris. alc. 59. L'es. radiol. non ha mai dato modificazioni apprezzabili della lesione.

N. 15. — Porc. Francesco, di anni 34, bracciante. Operato di gastroenterostomia per ulcera duodenale perforata 4 anni fa. Accusa di nuovo sofferenze gastriche. Entra il 24-7-1933. Si fa diagnosi di sospetta ulcera peptica in base all'es. radiol. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1,20 %. Ac. tot. 1,45 %. Emogl. e ac. latt. ass. PH. nel sangue 7,30. Ris. alc. 53. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 1,80 %. Ac. tot. 2,30 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,29. Ris. alc. 58. Completa il trattamento con 30 iniez. intramusc. di pepsinina Zef. Sei mesi dopo la cura i nuovi esami dànno: nel succo gastrico: HCl. 1 %. Ac. tot. 1,30 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,34. Ris. alc. 50.

N. 16. — Sart. Edmondo, di anni 26, impiegato, da Roma. Accusa sofferenze gastriche periodiche da un anno e mezzo. Entra il 28-10-1932. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1 %. Ac. tot. 1,38 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,36. Ris. alc. 55. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha: nel succo gastrico: HCl. 2,54 %. Ac. tot. 2,80 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,35. Ris. alc. 60. Dopo 30 iniez. intramusc. di pepsinina si ha: nel succo gastrico: HCl. 2,30 %. Ac. tot. 3 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,35. Ric. alc. 61. Dopo cinque mesi si ha nel succo gastrico: HCl. 1,50 %. Ac. tot. 1,60 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,35. Ris. alc. 54. L'es. radiolog. ha dato solo un rimpiccolimento della nicchia, con attenuazione degli spasmi. Operato di resezione duodenogastrica il 9-8-1933 con reperto di piccola ulcera a tipo erosivo sul bulbo duodenale.

N. 17. — Giul. Francesco, di anni 42, contadino, da Roccadimezzo. Da circa tre anni accusa sofferenze gastriche quasi continue (nausee, inappetenza, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti con digestioni laboriose). Entra il 3-4-1933. L'es. radiol. è negativo per lesioni organiche del tratto gastroduodenale e delle vie biliari. Nel succo gastrico si ha: HCl. 0,14 %. Ac. tot. 0,78 %. Emogl. ass. Ac. latt. pres Nel sangue pH 7,28. Ris. alc. 50. Si fa diagnosi di gastrite con ipocloridria. Dopo 40 iniez. endov. di benzoato si ha: nel succo gastrico: HCl. 1,45 %. Ac. tot. 1,90 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,32. Ris. alc. 56. Completa il trattamento con 30 iniez. intram. di pepsinina Zef. Dopo 4 mesi si ha nel succo gastrico: HCl. 0,25 %. Ac. tot. 0,80 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,31. Ris. alc. 51.

N. 18. — Per. Angelo, di anni 34, pizzicagnolo, da Roma. Accusa sofferenze gastriche periodiche da 4 anni. Entra il 7-11-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,20 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,34. Ris. alc. 56. Dopo 30 iniezioni intramusc di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 2,90 %. Ac. tot. 3,54 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,36. Ris. alc. 65. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha: nel succo gastrico: HCl. 3 %. Ac. tot. 3,40 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,33. Ris. alc. 64. Completa il trattamento con 30 iniezioni intramusc. di pepsinina Zef. L'es. radiol. non ha dato mai modificazioni apprezzabili; è sopravvenuto solo un miglioramento clinico dopo la cura del benzoato. Tre mesi dopo la cura si ha nel succo gastrico: HCl. 1,60 %. Ac. tot. 2 %. Ac. latt. ass. Emogl. pres. Nel sangue pH. 7,35. Ris. alc. 54. Operato di resezione duodenogastrica il 4-9-1934 con reperto di ulcera duodenale stenosante.

N. 19. — Lor. Alfredo, di anni 29, tipografo, da Roma. Accusa sofferenze gastriche da due anni. Entra il 18-10-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera duodenale. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1,96 % Ac. tot. 2,40 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,38. Ris. alc. 56. Dopo 30 iniez. intramusc. di Citrofillina si ha: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,30 %. Ac. latt. ass. Emogl pres. Dopo 35 iniez endov. di benzoato si ha: nel succo gastrico: HCl. 2,24 %. Ac. tot. 2,70 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,34. Ris alc. 59. Completa il trattamento con 30 iniezioni intramuscol. di pepsinina Zef. Quattro mesi dopo la cura si ha nel succo gastrico: HCl. 1,80 %. Ac. tot. 1,98 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,31. Ris. alc. 57. L'es. radiol. ha dato solo dopo il trattamento del benzoato un lieve miglioramento della lesione ulcerativa.

N. 20. — Pir. Pietro, di anni 36, impiegato, da Roma. Accusa sofferenze periodiche gastriche da circa 5 anni. Entra il 2-12-1933. Diagnosi clinica e radiol. di ulcera gastrica.

Nel succo gastrico si ha: HCl. 2,20 %. Ac. tot. 2,30 %. Ac. latt. ass. Emogl. pres. Nel sangue pH. 7,38. Ris. alc. 53. Dopo 30 iniezioni di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 2,05 %. Ac. tot. 2,45 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. Dopo 30 iniezioni endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2,22 %. Ac. tot. 2,45 %. Ac. latt. ass. Emogl. ass. Nel sangue pH 7,36. Ris. alc. 62. Completa il trattamento con 30 iniezioni di pepsinina Zef. Quattro mesi dopo si ha nel succo gastrico: HCl. 2 % Ac. tot. 2,10 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,37. Ris. alc. 52. Operato di resezione duodenogastrica il 7-11-1934 con reperto di ulcera gastrica. Un miglioramento clinico si era avuto solo col benzoato.

N. 21. — Riv. Sergio, di anni 30, manovale, da Roma. Accusa sofferenze gastriche vaghe da 4 anni (nausee, inappetenza, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti con digestioni laboriose). Entra il 2-8-1933. L'es. radiol. è negativo per lesioni organiche del tratto gastroduodenale e delle vie biliari. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1,30 %. Ac. tot. 1,80 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,34. Ris. alc. 51. Si fa diagnosi di gastrite. Dopo 30 iniezioni intramusc. di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,40 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,38. Ris. alc. 57. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2,18 % Ac. tot. 2,70 %: Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,32. Ris. alc. 59. Quattro mesi dopo la cura si ha nel succo gastrico: HCl. 1,34 %. Ac. tot. 1,60 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,36. Ris. alc. 54. Si è ottenuto un miglioramento clinico solo dopo il trattamento del benzoato.

N. 22. — Tar. Aurelio, di anni 38, contadino, da Roma. Operato tre anni fa di gastroenterostomia per ulcera duodenale. Da un anno accusa di nuovo sofferenze gastriche. Entra il 4-9-1933. Diagnosi di sospetta ulcera peptica del neostoma. Nel succo gastrico si ha: HCl. 1,53 %. Ac. tot. 2 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,32. Ris. alc. 50. Dopo 30 iniez. intramuscol. di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 1,70 %. Ac. tot. 1,90 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,34. Ris. alc. 56. Dopo 37 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,60 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,38. Ris. alc. 59. Completa il trattamento con 30 iniez. intramusc. di pepsinina. Si apprezza solo un discreto miglioramento clinico dopo l'uso del benzoato. Cinque mesi dopo si ha nel succo gastrico: HCl. 1,38 %. Ac. tot. 1,90 %. PH. nel sangue 7,32. Ris. alc. 51.

N. 23. — Ver. Vincenzo, di anni 51, contadino, da Roma. Accusa da un anno dimagrimento, astenia, inappetenza e sofferenze gastriche varie. Entra il 4-11-1933. Diagnosi clinica e radiol. di neoplasia gastrica. Nel succo gastrico: HCl tracce. Ac. tot. 0,70 %. Emogl. tracce. Ac. latt. pres. Nel sangue pH. 7,31. Ris. alc. 47. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 0,24 %. Ac. tot. 0,78 %. Emogl. tracce. Ac. latt. tracce. Nel sangue pH. 7,28. Ris. alc. 56. Nessuna modificazione all'esame radiol. ma solo un lieve miglioramento clinico. Dopo un mese dalla cura si ha: HCl. ass. Ac. tot. 0,60 %. Ac. latt. e emogl. pres. Nel sangue pH 7,33. Ris. alc. 45.

N. 24. — Cor. Valerio, di anni 57, manovale, da Roma. Da circa due anni accusa dimagrimento, astenia, inappetenza, senso di peso all'epigastrio dopo i pasti, ecc. Entra il 14-10-1933. Diagnosi clinica e radiolog. di epitelioma gastrico. Nel succo gastrico si ha: HCl. ass. Ac. tot. 0,80 %. Ac. latt e emogl. pres. Nel sangue pH. 7,28. Ris. alc. 47. Dopo 30 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. tracce. Ac. tot. 0,90 %. Ac. lattico ed emogl. pres. Nel sangue pH 7,31. Ris. alc. 56. Dopo tre mesi nel succo gastrico: HCl. ass. Ac. tot. 0,70 %. Emogl. e ac. latt. pres. Nel sangue pH. 7,30. Ris. alc. 45. L'es. radiol. è rimasto immutato.

N. 25. — Lar. Mario, di anni 34, contadino, da Velletri. Accusa da 4 anni sofferenze gastriche (pirrosi, senso di acidità, senso di peso dopo i pasti, ecc.). Entra il 18-10-1933. L'es. radiol. è negativo per lesioni organiche nel tratto gastroduodenale e delle vie biliari. Nel succo gastrico si ha HCl. 1,90 %. Ac. tot. 2,30 %. Emogl. e ac. latt. ass. Si fa diagnosi di gastrite. Nel sangue si ha pH. 7,35. Ris. alc. 53. Dopo 30 iniez. di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 2,70 %. Ac. tot. 3 %. Ac. latt. ed emogl. ass. Nel sangue pH. 7,30 e ris. alc. 58. Dopo 35 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2,50 %. Ac. tot. 2,90 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,34. Ris. alc. 59. Completa il trattamento con 30 iniez. di pepsinina. Si ottiene un miglioramento notevole solo dopo l'uso del benzoato. Quattro mesi dopo si ha nel succo gastrico: HCl. 1,54 %. Ac. tot. 1,85 %. Nel sangue pH. 7,36. Ris. alc. 50.

N. 26. — Ar. Alfredo, di anni 34, impiegato, da Roma. Accusa sofferenze gastriche da circa tre anni. Entra il 4-11-1933. Diagnosi clinica e radiolog. di ulcera duodenale. Nel succo gastrico: HCl. 2,28 %. Ac. tot. 2,70 %. Emogl. tracce. Ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,37. Ris. alc. 52. Dopo 30 iniez. intramusc. di citrofillina si ha nel succo gastrico: HCl. 2,90 %. Ac. tot. 3,20 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,34. Ris. alc. 59. Dopo 38 iniez. endov. di benzoato si ha nel succo gastrico: HCl. 2,80 %. Ac. tot. 3 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH 7,34. Ris. alc. 58. Completa il trattamento con 30 iniez. intram. di pepsinina. Dopo tre mesi si ha nel succo gastrico: HCl. 2 %. Ac. tot. 2,32 %. Emogl. e ac. latt. ass. Nel sangue pH. 7,35. Ris. alc. 52. Operato di resezione duodenogastrica il 7-11-1934 con reperto di ulcera duodenale con periviscerite.

Dei 26 casi studiati (come si vede) 14 erano ulcerosi, 2 con sospetta ulcera peptica del neostoma, 3 con epitelioma gastrico, e 7 con gastrite cronica. Dei 16 ulcerosi (vi comprendiamo anche le sospette ulcere peptiche), 12 hanno avuto l'esclusivo trattamento del benzoato di soda per via endov. ed intram. con un numero variabile di iniezioni da 60 ad 80; quattro hanno, in un primo tempo, avuto il trattamento di 30 iniez. intram. di citrofillina seguito da un ciclo di iniez. endov. ed intram. di benzoato. Dei 5 casi di gastrite 4 hanno avuto esclusivamente il trattamento con benzoato (60-80 iniez. endovenose od intramusc.) e tre il trattamento misto con citrofillina. I casi di epitelioma gastrico hanno avuto tutti il trattamento di 30 iniez. endovenose di benzoato. Dobbiamo aggiungere che 7 casi di ulcera hanno, in secondo tempo, avuto il trattamento chirurgico con reperto positivo di ulcera.

I risultati ottenuti si possono così riassumere:

1) Il benzoato di soda sia per via endovenosa, sia per via intramuscolare reca notevoli vantaggi negli ulcerosi. Nel corso della cura scompare la sintomatologia clinica; i malati acquistano maggiore appetito, aumentano di peso e si sentono molto migliorati. Persiste però un forte senso di acidità. Gli esami radiologici, sebbene spesso diano rimpiccolimento della nicchia, attenuazione e scomparsa degli spasmi, non hanno messo mai in evidenza una scomparsa definitiva della nicchia caratteristica. Qualche caso si è dimostrato ribelle al trattamento. Un notevole miglioramento si è pure avuto nelle sospette ulcere peptiche e nelle gastriti. Nessun buon risultato si è avuto nei casi di epitelioma gastrico.

2) La citrofillina non ha recato alcun benefico effetto; e nei casi che hanno avuto questo trattamento, per avere un miglioramento della sintomatologia clinica abbiamo dovuto ricorrere, in secondo tempo, al benzoato di soda.

3) I valori acidi del succo gastrico, durante il periodo del trattamento (sia con benzoato sia con citrofillina) hanno dato in media un aumento notevole. Esami di controllo eseguiti dopo un tempo variabile da 2 a 5 mesi, hanno messo in evidenza un ritorno allo « statu quo ante » dei valori acidi.

4) Immutati sono rimasti i valori del PH mentre si è avuto un aumento della riserva alcalina. Risultati presso a poco identici sono stati ottenuti sia col benzoato sia con la citrofillina. Come i valori acidi della secrezione gastrica, anche i valori della riserva alcalina sono poi ritornati come prima della cura.

5) I valori del PH e della riserva alcalina, negli ulcerosi, prima di qualsiasi trattamento sono stati presso a poco corrispondenti a quelli dei soggetti normali.

6) Esisterebbe un rapporto tra riserva alcalina e secrezione gastrica nel senso stabilito da Moglievitz, che cioè la riserva alcalina tenderebbe ad aumentare con l'acidità del succo gastrico.

7) In tutti i casi la sintomatologia dopo un periodo variabile da alcuni mesi ad un anno e più è ricomparsa.

Viene allora naturale domandarsi a quale causa dobbiamo riferire i benefici affetti del benzoato sia negli ulcerosi sia nei malati affetti da gastrite. Se un tale effetto dipendesse dall'azione alcalinizzante, anche con l'uso della citrofillina avremmo dovuto avere buoni risultati. Quest'ultimo medicamento invece, mentre ha rialzato i valori acidi della secrezione gastrica e la riserva alcalina, non ha influito affatto sul decorso dell'affezione. Rimane pertanto da spiegare come la lesione ulcerativa, in un ambiente iperacido possa volgere alla cicatrizzazione. Tale iperacidità (anche Bazzano, in media, ha avuto lo stesso reperto) verrebbe così a perdere tutto il valore di causa predisponente od almeno aggravante della lesione.

In base a tali considerazioni siamo indotti a pensare che il meccanismo terapeutico del benzoato di soda, sia differente da quello messo in luce da Bazzano. Abbiamo già visto come sia probabile che nelle reazioni fra i sali disciolti nel plasma ed il benzoato, mentre lo ione sodio viene incorporato da altri sali è probabile che si formi dell'acido benzoico.

Si può pertanto avanzare l'ipotesi che nell'azione terapeutica del benzoato intervenga esclusivamente l'acido benzoico. Questo acido ha lievi proprietà antisettiche ed è discretamente tollerato dall'organismo. Ne viene consigliato l'uso nelle affezioni flogistiche dell'apparato respiratorio delle vie biliari ed urinarie.

Se noi pensiamo che nell'ulcera gastroduodenale esiste sempre uno stato flogistico più o meno grave nel territorio circostante è logico credere che questa regione possa benevolmente essere influenzata dall'azione antisettica dell'acido benzoico. Lo stato flogistico in tal modo si attenua sino a scomparire, scompare l'acidosi locale, cedono gli spasmi. La remissione del dolore si può anche spiegare con la scomparsa dell'infiltrazione parvicellulare in corrispondenza delle terminazioni nervose. Tale ipotesi ci spiegherebbe perchè si ottengono anche buoni risultati nel trattamento delle gastriti.

L'aumento di acidità della secrezione gastrica deve forse in parte essere riferito a quel tratto di mucosa flogosata che ritorna a funzionare regolarmente dopo aver sentito la benefica influenza dell'acido benzoico. È probabile che vi concorra anche un'azione diretta o riflessa sull'innervazione vagale da parte del preparato.

Tenendo conto dei fatti enunciati, si può concludere che una lesione ulcerativa specialmente se è allo stato di semplice erosione, mediante il trattamento col benzoato, può anche volgere a guarigione anatomica e clinica. Ciò però non ha una grande importanza, poichè permanendo la causa della malattia, la diatesi ulcerosa, la lesione presto o tardi può ricomparire.

Nella cura dell'ulcera (come osservano Boas Micheli ed altri) bisogna del resto distinguere i risultati momentanei da quelli permanenti. I risultati momentanei si possono ottenere con le più svariate cure dietetiche e farmacologiche. Sui risultati di queste cure non ci sono differenze notevoli, poichè l'ulcera è una malattia che già di per sè ha tendenza a guarire.

Dobbiamo dire allora che l'azione benefica del benzoato ha carattere temporaneo.

Per quanto però i risultati del trattamento con benzoato non siano stati corrispondenti a quanto si sperava, non crediamo di farlo rientrare nel gruppo dei medicamenti più comuni in uso nella cura dell'ulcera. Su tutte le altre la cura proposta da Bazzano ha il grande merito di aiutare la guari-

gione del paziente, consentendo un'alimentazione larga ed abbondante. Alla fine della cura i malati si sentono in ottime condizioni di salute, aumentati di peso ed in buona efficienza per riprendere l'abituale attività. Non può dare però la guarigione assoluta, anche se continuata per lungo tempo (come ha visto Pozzi). Resta pertanto una terapia sintomatica, di notevole valore, in tutti gli stati flogistici acuti e cronici semplici od associati a lesioni ulcerative delle pareti gastriche. Come tale costituisce un notevole passo in avanti verso la ricerca di un preparato che possa dominare completamente una malattia così frequente come è l'ulcera gastroduodenale, malattia che nemmeno l'intervento chirurgico (con operazioni più o meno mutilanti) riesce a risolvere.

RIASSUNTO.

L'A., dopo aver discusso il meccanismo terapeutico delle sostanze alcaline, parla della benefica influenza svolta dal benzoato di soda, per via endovenosa ed intramuscolare nell'ulcera gastro-duodenale. In base ai risultati ottenuti con la citrofillina (altro medicamento alcalino) ed in base alle ricerche dell'equilibrio acidobasico, diligentemente praticate in tutti casi, respinge l'idea di un meccanismo alcalinizzante della cura di Bazzano, ed avanza l'ipotesi che l'azione benefica del benzoato possa essere riferita all'acido benzoico che si forma nel plasma. Questo nuovo prodotto spiegherebbe un'azione antisettica sugli stati flogistici della mucosa gastrica per cui verrebbe a giovare anche nelle gastriti semplici, come dimostra la statistica. È d'accordo con gli ultimi autori che hanno esperimentato il metodo sull'effetto puramente sintomatico e temporaneo della cura e nega che si possa avere una guarigione assoluta della malattia. Ha esperimentato il metodo anche in alcuni casi di epitelioma gastrico senza alcun risultato.

LETTERATURA.

Allodi e Cagna. *Risultati della cura medica dell'ulcera gastroduodenale con preparati di pepsina e di benzoato di soda.* R. Accademia di Medicina, Torino, luglio 1933.

Bazzano. La Medicina del lavoro, 1933.

Id. *Nuovi contributi alla cura dell'ulcera gastroduodenale con benzoato di sodio.* Atti 38° Congresso di Medicina Interna, 1932.

Cecchini. *Sulla cura dell'ulcera gastroduoden. con benzoato di soda.* Gazz. Osped. e Cliniche, 1933.

Di Cesa-Bianchi. *Terapia medica dell'ulcera gastroduoden.* Rassegna clinica scient., 1931.

Gaglio. *Farmacologia e terapia.* Soc. Ed. Libraria, Milano.

Codoy. *Trattamento dell'ulcera gastroduodenale con benzoato di soda.* Medicina contemporanea, 1933.

Lisi. *Meccanismo e cura delle acidosi.* Quaderno di Medicina pratica, anno 1933.

Manginelli. *Il trattamento medico dell'ulcera gastroduod.* Rassegna clinica scient., 1933.

Messini. *Il benzoato di soda nella cura dell'ulcera gastroduoden.* Forze Sanitarie, 1933.

Micheli. *Sulla terapia dell'ulcera gastroduodenale.* Ibid., 1933.

Parenti. *La terapia dell'ulcera gastroduoden. Trattamento con benzoato di soda.* Giornale di Clinica medica, 1933.

Pozzi, Parenti. *Rilievi clinici e radiologici sul trattamento dell'ulcera gastroduodenale col benzoato di soda.* Policlinico, Sezione medica, 1933.

Rondoni. *Biochimica.* Ed. U.T.E.T.

Fine del Volume XLII (*Sezione Medica*).

Roma. 1935 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier C. Frugoni, dir. - A. Pozzi, resp.